

Petri Siivola

ITSEKORJAUTUMIS- JA MUOTOMUIS- TIOMINAISUUKSIEN YHDISTÄMINEN HYDROGEELEISSÄ

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Kandidaatintyö
Tammikuu 2020

TIIVISTELMÄ

Petri Siivola: Itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuksien yhdistäminen hydrogeeleissä
Kandidaatin työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian kandidaatin tutkinto-ohjelma, Biotekniikka
Tammikuu 2020

Itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuden yhdistäminen samaan hydrogeeliin on tämän hetken yksi halutuimmista ja kiinnostavimmista kohteista hydrogeelitutkimuksissa. Varsinkin biolääketieteen sovelluksissa tällaisille hydrogeeleille on kysyntää, sillä näiden ominaisuuksien lisääminen hydrogeeliin mahdollistaisi edullisempia, pitkäikäisempiä ja kestävämpiä ratkaisuja tämän hetken biolääketieteellisiin ongelmiin. Esimerkiksi kudosteknologiassa hydrogeelejä voidaan jo nyt käyttää hyödyksi niiden omalaatuisen, kudossympäristöä muistuttavan rakenteen ansiosta, mutta niiden suurempaa hyödyntämistä rajoittaa hydrogeelien heikot mekaaniset ominaisuudet ja kohtuullisen lyhyt käyttöikä. Itsekorjautuvuus- ja muotomuistiominaisuuden lisääminen antaisi muun muassa ratkaisun näihin ongelmiin.

Tutkimuksista huolimatta, näiden kahden ominaisuuden yhdistäminen keskenään mekaanisesti lujaan hydrogeeliin on ollut haasteellista. Itsekorjautuvuus- ja muotomuistiominaisuus on ollut vaikea saada samaan hydrogeeliin samalla mekanismilla, sillä toinen ominaisuus vaatii itsenäistä toimintaa, kun taas toisen halutaan käynnistyvän vain ärsykkeen vaikutuksesta. Hyvät mekaaniset ominaisuudet ovat myös ristiriidassa itsekorjautuvuuden kanssa, sillä ne vaativat hyödynnetyiltä sidoksilta vastakkaisia ominaisuuksia. Viime aikoina on kuitenkin löydetty mahdollisia ratkaisuja näihin ongelmiin ja on löydetty potentiaalisia valmistusmenetelmiä ja materiaaleja. Luodessa kestäviä itsekorjautuvia muotomuistihydrogeelejä on tutkimuksissa pyritty hyödyntämään sekä kovalenttisia että ei-kovalenttisia sidoksia erikseen, mutta myös samaan aikaan. Tutkimuksissa on käytetty hyväksi erilaisia synteettisiä ja luonnollisia materiaaleja ja pyritty näin ratkaisemaan ongelmat.

PEG:stä ja PVA:sta valmistettu kaksoisverkkohydrogeeli on potentiaalinen ratkaisu hybridi-hydrogeelin valmistusmenetelmäksi, sillä sen on osoitettu olevan mekaanisesti kestävä ja se omaa hyvän itsekorjautumistehokkuuden. Lisäksi sen biokompatibiliteetti on hyvä. Myös gel-laanikumista on onnistuttu valmistamaan kaksoisverkkohydrogeeli, joka sisälsi nämä molemmat ominaisuudet ollen mekaanisesti kestävä. Hyaluronihaposta, gelatiinista ja alginaatista on myös onnistuttu valmistamaan hyvin tuloksin molempia, itsekorjautuvia ja muotomuistin omaavia, hydrogeelejä, joten voidaan olettaa, että myös näitä materiaaleja hyödyntämällä saadaan valmistettua toimivia mekaanisesti kestäviä hybridihydrogeelejä.

Hybridihydrogeelejä on tutkittu jo sen verran, että todennäköisesti paras ratkaisu hybridihydrogeelin valmistusmenetelmäksi on joku näiden tutkittujen materiaalien ja sidosten yhdistelmä. Kaksoisverkkojen hyödyntäminen tuntuu antavan parhaat edellytykset näiden haluttujen ominaisuuksien yhdistämiseen, sillä silloin ne pysyvät selkeästi toimimaan parhaiten erillään. Tulevaisuudessa kannattaa panostaa useampien vuorovaikutusten hyödyntämiseen samassa hydrogeelissä, sillä myös näin saadaan parhaiten eroteltua eri ominaisuuksien vaatimat, hydrogeelin polymeeriverkossa tapahtuvat, eri toiminnot keskenään. Tulevaisuudessa hybridihydrogeelin kehittäminen onnistuu todennäköisesti myös parhaiten tekemällä yhteistyötä ja hyödyntämällä eri tutkijoiden monipuolisia osaamista keskenään. Lähtötulevaisuudessa voidaan odottaa hybridihydrogeelin kehittyvän merkittävästi ja näin olettaa myös niiden sovelluskoh-teiden määrän lisääntyvän.

Avainsanat: hydrogeeli, itsekorjautuvuus, muotomuisti, hybridihydrogeeli

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

ALKUSANAT

Haluan kiittää Tampereen yliopiston Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekuntaa mahdollisuudesta suorittaa kandidaatintyöni tästä aiheesta. Erityinen kiitos kuuluu ohjaajalleni Jennika Karviselle hänen laadukkaasta ja omistautuneesta ohjauksestaan kandidaatintyötäni kohtaan. Lisäksi haluan kiittää omasta panoksestaan kandidaatintyöseminaarin vetäjää Juha Nousiaista, joka antoi hyvät lähtökohdat aloittaa työni kirjoittaminen.

Tampereella, 13.1.2020

Petri Siivola

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. HYDROGEELIT JA NIISSÄ HYÖDYNNETTÄVÄT OMINAISUUDET	3
2.1 Yleistä hydrogeeleistä	3
2.2 Hydrogeelien itsekorjautumisominaisuus	4
2.3 Hydrogeelien muotomuistiominaisuus	6
2.4 Itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuden sisältävät hydrogeelit	7
3. ITSEKORJAUTUMIS- JA MUOTOMUISTIOMINAISUUDEN SISÄLTÄVIEN HYDROGEELIEN VALMISTUKSEEN KÄYTETYT MATERIAALIT	9
3.1 Gelatiini	9
3.2 Hyaluronihappo	11
3.3 Alginaatti	12
3.4 Gellaanikumi	13
3.5 Polyvinyylialkoholi	14
3.6 Polyetyleeniglykoli	15
4. ITSEKORJAUTUVIEN JA MUOTOMUISTIHYDROGEELIEN KARAKTERISOINTI- JA VALMISTUSMENETELMÄT	17
4.1 Hydrogeelien valmistusmenetelmät	17
4.1.1 Itsekorjautuvien hydrogeelien valmistusmenetelmät	17
4.1.2 Muotomuistihydrogeelien valmistusmenetelmät	23
4.2 Hydrogeelien karakterisointimenetelmät	27
4.2.1 Itsekorjautuvien hydrogeelien karakterisointi	27
4.2.2 Muotomuistihydrogeelien karakterisointi	30
5. ITSEKORJAUTUMIS- JA MUOTOMUISTIOMINAISUUDEN SISÄLTÄVIEN HYDROGEELIEN SOVELLUKSIA	32
6. TÄMÄNHETKISET ONGELMAT JA TULEVAISUUS	35
7. YHTEENVETO	38
LÄHTEET	40

KUVALUETTELO

Kuva 1. Muotomuistihydrogeelien muodon muuttaminen termisesti. Kuvassa on esitetty kovalenttiset kemialliset sidokset (verkkopisteet) punaisella (muokattu [12]).....	7
Kuva 2. PEG:stä valmistetun muotomuistihydrogeelin muodon ohjelmointi ja palauttaminen (muokattu [15]).....	16
Kuva 3. Itsekorjautuvien hydrogeelien valmistusmenetelmät (muokattu [5]).....	18
Kuva 4. Isäntä-vieras vuorovaikutus, jossa pAA-6βCD toimii isäntänä ja pAA-Fc vieraana [2]	19
Kuva 5. Asyylihydratsonisidos pohjainen itsekorjautuva hydrogeeli (muokattu [5]).....	22
Kuva 6. Itsekorjautuvien ja muotomuistihydrogeelien tärkeimmät vuorovaikutukset (muokattu [2])	23
Kuva 7. Kupari-ionien avulla ristosilloittuneen hydrogeelin rakenne (muokattu [2])	25
Kuva 8. Geelilohkokuusiokoe, jossa tutkitaan leikattujen ja värjättyjen hydrogeelien uudelleenkiinnittymistä toisiinsa. [2]	28
Kuva 9. Hydrogeelin vetokoe, jossa tutkitaan itsekorjautuneen ja tavallisen näytteen mekaanisia ominaisuuksia (muokattu [2])	29
Kuva 10. 3D-tulostettuja muotomuistihydrogeelejä: hydrogeelilevy, onkalollinen sylinteri, sormi ja kuutio [19]	33

LYHENTEET JA MERKINNÄT

DETA	Dietyleenitriamiini
EDTA	Etyleenidiamiinitetraetikkahappo
GG	Gellaanikumi
HA	Hyaluronihappo
LBG	Johanneksenleipäpuukumi
PAM	Polyakryyliamidi
PBA	Fenyyliboroni happo
PEG	Polyetyleeniglykoli (polyethylene glycol)
PEI	Polyetyleni-imiini (polyethylenimine)
PBA	Fenyyliboorihappo
PVA	Polyvinyylialkoholi (polyvinyl alcohol)
SHA	Salisyyli-hydroksaamihappo

1. JOHDANTO

Kun hydrofiiliset polymeeriketjut ristisilloitetaan keskenään vesipitoisessa ympäristössä, muodostunut polymeeriverkosto turpoaa ja saadaan aikaan vesimolekyyliä sisältävä geelimäinen aine. Tätä ainetta kutsutaan hydrogeeliksi. Sen geelimäinen rakenne muistuttaa ominaisuuksiltaan ihmisen kudospäristöä, jonka takia hydrogeelejä hyödynnetäänkin useissa lääketieteellisissä ja kudosteknologisissa sovelluksissa.

Hydrogeelien ainutlaatuinen rakenne sekä monipuoliset räätälöidyt ominaisuudet mahdollistavat niiden hyödyntämisen monissa eri sovelluksissa. Tämä tekee hydrogeelien tutkimisesta ja kehittämisestä ensinnäkin erittäin tarpeellista, mutta myös mielenkiintoista ja monipuolista. Varsinkin kudosteknologiassa hydrogeelien monet mahdolliset käyttökohteet ovat lisänneet tarvetta kehittää uudenlaisia itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuden omaavia hydrogeelejä. Itsekorjautumisominaisuuden ansiosta hydrogeeleillä on kyky korjata rakenteellisia vaurioita, jolloin ne saadaan muistuttamaan elävän kudoksen uusiutumista, mahdollistaen näin niiden hyödyntämisen ihmisessä. Myös muotomuistiominaisuus mahdollistaa hydrogeelien paremman hyödyntämisen antaen niille kyvyn palauttaa ulkoisen ärsyksen avulla hydrogeelille sen alkuperäinen muoto, jolloin hydrogeelejä voidaan hyödyntää paremmin implanttina tai materiaalina 3D-tuloksessa.

Sekä itsekorjautumis- että muotomuistiominaisuuden omaavat hydrogeelit ovat paras vaihtoehto implanteiksi, kun niiden halutaan kestävän mahdollisimman pitkään. Siksi hydrogeelien kehittämisessä keskitytään juuri näihin ominaisuuksiin. Tällaisten sekä itsekorjautumis- että muotomuistiominaisuuden sisältävien hydrogeelien hyödyntämistä ei ole saatu optimaaliselle tasolle, sillä näiden ominaisuuksien lisäksi hydrogeelille halutaan tietyt mekaaniset ominaisuudet, jotka heikkenevät, kun hydrogeeleistä tehdään itsekorjautuvia. Näiden ongelmana on ollut löytää hydrogeelimateriaali, joka olisi sekä mekaanisesti kestävä että helposti muokattavissa oleva ja uusiutuva.

Tässä työssä keskitytäänkin näihin molemmat ominaisuudet omaaviin hydrogeeleihin, perehdytään niiden tämänhetkisiin ongelmiin ja käyttömahdollisuuksiin tulevaisuudessa

sekä tarkastellaan eri materiaalien hyödyntämistä näissä hydrogeeleissä. Työn tavoitteena on tutustua paremmin itsekorjautuvuus- ja muotomuistiominaisuuksien omaavien hydrogeelien toimintaan ja niiden sovelluksissa esiintyviin ongelmiin sekä mahdollisesti pyrkiä löytämään tapa kehittää entistä parempia hydrogeelejä tulevaisuudessa.

Ensimmäiseksi työssä tutustutaan hydrogeeleihin sekä yleispiirteisesti niissä esiintyviin itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuksiin. Lisäksi tarkastellaan miten nämä ominaisuudet toimivat hydrogeeleissä. Tämän jälkeen luvussa 3 käsitellään eri materiaaleja, joista voi valmistaa itsekorjautuvia ja muotomuistihydrogeelejä, sekä vertaillaan eri materiaalien ominaisuuksia kummankin ominaisuuden näkökulmasta. Luvussa 4 esitellään eri menetelmät, joilla voidaan valmistaa hydrogeelejä, eli kerrotaan mihin vuorovaikutuksiin ja sidoksiin ne perustuvat. Lisäksi luvussa kerrotaan eri tavoista karakterisoida hydrogeelimateriaaleja. Tämän jälkeen luvussa 5 keskitytään sekä itsekorjautumis- että muotomuistiominaisuuden omaaviin hydrogeeleihin ja esitellään eri sovelluskohteet, joissa niitä voidaan hyödyntää. Lopuksi luvussa 6 keskitytään nykyhetken ongelmiin valmistaa itsekorjautuvia ja muotomuistihydrogeelejä sekä mietitään, miten tulevaisuudessa voitaisiin korjata nämä ongelmat ja mitä niiden korjaaminen mahdollistaisi.

2. HYDROGEELIT JA NIISSÄ HYÖDYNNETTÄVÄT OMINAISUUDET

Ensimmäisen kerran termi hydrogeeli esiintyi kirjallisuudessa vuonna 1894. Siitä lähtien hydrogeelejä on tutkittu paljon ja varsinkin viime vuosikymmeninä niihin on onnistuttu luomaan uusia haluttuja ominaisuuksia muodostamalla hydrogeelejä eri materiaaleista. Tärkeimpiä muodostettuja ominaisuuksia kudosteknologian kannalta ovat itsekorjautuminen (self-healing) sekä muotomuisti (shape memory). Kiinnostus valmistaa hydrogeelejä näillä ominaisuuksilla on alkanut polymeeriketjuverkoston sidosten uusiutumisen sekä muodonmuuttamismahdollisuuden ymmärtämisestä. Itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuksien yhdistäminen sekä tavoite muodostaa tarpeeksi tehokkaita ja käytännöllisiä hybridihydrogeelejä on tämän hetken tutkituimpia ongelmia hydrogeeleissä. [1,2]

2.1 Yleistä hydrogeeleistä

Hydrogeelit ovat muodostuneet hydrofiilisistä polymeeriketjuista, jotka muodostavat keskenään linkittyneen polymeeriverkoston. Kun tämä polymeerien ristisilloittuminen tapahtuu vesipitoisessa mikroympäristössä, se saa polymeeriverkoston turpoamaan voimakkaasti, jolloin hydrogeelit saavat niille tyypillisen rakenteen. Geelimäinen rakenne voidaan saada aikaan erilaisilla mekanismeilla, jotka voidaan jakaa kemiallisiin ja fysikaalisiin menetelmiin. Hydrogeelit voidaan valmistaa erilaisista luonnollisesti johdetuista tai synteettisistä polymeereistä käyttämällä hyödyksi polymeerien fyysistä takertumista tai stabiloimalla polymeerit kovalenttisen silloituksen avulla. [1]

Tavallisilla hydrogeeleillä on yleensä rajoitettu mekaaninen lujuus, jolloin ne ovat alttiina pysyvälle rikkoutumiselle joutuessaan liian suuren mekaanisen kuormituksen alaiseksi. Niiden rakenteellisen monimutkaisuuden ja dynaamisten viitteiden puute on rajoittanut hydrogeelien hyödyntämistä. [1] Hydrogeelien monipuoliset ja räätälöidyt ominaisuudet sekä niiden samakaltaisuus kehon kudoksien kanssa ovat kuitenkin kannustaneet laajaan hydrogeelitutkimukseen. Tavallisten hydrogeelien merkityksellisimpiä ominaisuuksia ovat hydrogeelimateriaalien biokompatibiliteetti, säädelty biohajoavuus, matala pintakitka, riittävä morfologia solujen lisääntymiseen, kyky kapseloida geenisekvenssejä,

lääkemolekyyliä tai soluja sekä ärsykeille sopivat ominaisuudet. [2] Hydrogeelien yleinen rationaalinen suunnittelu molekyyalitasolla ja monisäikeisen arkkitehtuurin hallinta ovat saaneet aikaan hydrogeelien parempien fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien muodostumisen. Hydrogeelejä voidaan muun muassa muokata integroimalla sen runkoon kemiallisesti ja biologisesti aktiivisia tunnistusryhmiä, kuten ärsykkeisiin reagoivia molekyylejä sekä kasvutekijöitä, jotka parantavat hydrogeelien toiminnallisuutta. [1]

Hydrogeelejä käytetään hyödyksi monissa sovelluksissa eri tieteenaloilla, kuten biolääketieteessä, sensoreissa, pehmeäelektronikassa (soft electronics) ja toimilaitteissa. Kudosteknologiassa tärkeimmät sovelluskohteet ovat haavasidokset (wound dressing), kudosten uudistuminen (tissue regeneration) ja bioaktiivisten yhdisteiden hallittu annostelu (controlled delivery). Hydrogeelien jatkuvan tutkimuksen ja siitä saatujen tulosten ansiosta hydrogeeleille keksitään jatkuvasti myös uusia hyödyllisiä käyttökohteita. [2]

2.2 Hydrogeelien itsekorjautumisominaisuus

Useilla biologisilla materiaaleilla, kuten iholla, luulla ja puulla, itsekorjautumisominaisuus on yksi tärkeimmistä ominaisuuksista [3]. Tämä on hydrogeelimateriaalien kehittyessä herättänyt kysymyksen itsekorjautumisominaisuuden hyödyntämisestä myös hydrogeeleissä. Kuten edellisessä luvussa mainittiin, tavallisilla hydrogeeleillä on tietty mekaaninen lujuus, jonka ylityttyä ne ovat alttiita vaurioille. Lisäksi niissä käytettävät polymeerimateriaalit ovat tehottomia estämään mekaanisten vaurioiden etenemistä. Tämä on ollut ongelma käytettäessä hydrogeelejä implantteina kudosteknologiassa, missä niiltä odotetaan tiettyä kestävyyttä ja lujuutta. Itsekorjautumisominaisuuden lisääminen hydrogeeleihin on kuitenkin mahdollistanut niiden hyödyntämisen entistä paremmin erilaisissa sovelluksissa. Itsekorjautuvat hydrogeelit muun muassa maksimoivat niiden käytön elinikää ja mekaanista suorituskykyä palautumattomien vaurioiden puuttuessa. Lisäksi ne minimoivat myös niissä käytettävien rajoitettavien luonnonvarojen kulutuksen sekä ovat ainoa valinta sovelluksiin, joissa niiden korjaaminen on mahdotonta niiden implantoinnin tai käytön jälkeen. [2,4]

Yleensä itsekorjautuvat hydrogeelit ovat ominaisuuksiltaan vain joko mekaanisesti kestäviä tai nopeasti itseparantuvia, mutta ei molempia. Melkein kaikki tällä hetkellä tuotetut nopeasti itseparanevat hydrogeelit kärsivät mekaanisen lujuuden puutteesta. Tämä mekaaninen heikkous johtuu siitä, että hydrogeelien itsekorjautumiskyky on vastakkainen

ominaisuus kuin sen mekaaninen lujuus. Tutkimukset keskittyvätkin löytämään mekaanisesti tukevan materiaalin, jolla on erittäin nopea itsekorjautumisominaisuus. Itsekorjautuvien hydrogeelien pitäisi koostua materiaalista, joka reagoi vaurioihin itsenäisesti, nopeasti ja toistuvasti, vastaa vaurioihin itseparantumalla, säilyttää alkuperäiset mekaaniset ja reologiset ominaisuudet paranemisen jälkeen sekä sisältää ominaisuuksia, jotka ovat tarpeellisia aiotulle käytölle. Itsekorjautuvien hydrogeelien luomisessa on käytetty hyväksi erilaisia palautuvia molekyylien vuorovaikutuksia, kuten vetysidoksia, sähköstaattisia vuorovaikutuksia, molekyyli-tunnistusta, hydrofobisia assosiaatioita, dynaamisia kemiallisia sidoksia sekä molekyyli-diffuusiota. [2,3,4] Lisää vuorovaikutuksista puhutaan luvussa 4.1, jossa kerrotaan eri valmistusmenetelmistä.

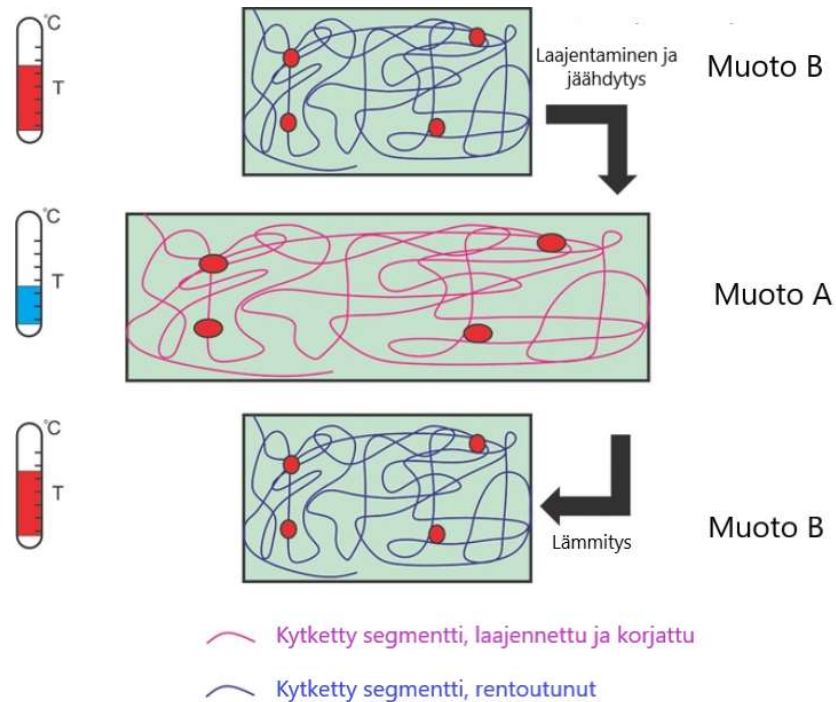
Hydrogeeleissä käytettyjen materiaalien halkeamiin ja murtumiin liittyy aina kovalenttisten tai ei-kovalenttisten sidosten katkeaminen vaurioituneella pinnalla. Itsekorjautumisominaisuus hydrogeeleissä tarkoittaa käytännössä näiden vaurioituneiden pintojen välisten sidosten uusiutumista. [3] Jotta pintojen välinen itsekorjautumisprosessi alkaisi, täytyy polymeeriketjujen funktionaalisten ryhmien olla hydrogeeliverkossa sellaisessa muodossa, joka sallii fyysisen vuorovaikutuksen tai kemialliset reaktiot hydrogeelin vaurioituneilla alueilla [6]. Hydrogeelien polymeereissä tapahtuva itsekorjautumismekanismi toimii aina kahdessa vaiheessa huolimatta siitä, minkälainen molekyylien välinen vuorovaikutus vastaa käytetyn materiaalin itsekorjautumisesta. Ensimmäinen vaihe on pitkien polymeeriketjujen leviäminen vaurioituneiden pintojen läpi. Tämä diffundoitumisnopeus riippuu vallitsevasta lämpötilasta sekä polymeereissä olevien vapaiden ketjujen pituudesta. Mitä pidempiä polymeerien vapaat ketjut ovat sitä syvemmälle ne ulottuvat läpäisessään pinnan ja aiheuttavat näin voimakkaamman vuorovaikutuksen. Toinen vaihe onkin polymeeriketjujen sidosten uusiutuminen, jossa pitkät vapaat ketjut muodostavat uusia vuorovaikutuksia keskenään ja palauttavat näin hydrogeelin muodon takaisin. [2,4] Näin syntyvät uudet palautuvat ristosiloitukset ovat vastuussa nopeasta itsekorjautumisesta huoneenlämpötilasta ilman erillistä ärsykettä [3].

Yleensä tämä prosessi on melko nopea, sillä hydrogeeleissä sijaitsevat vesimolekyylit erottavat polymeeriketjuja toisistaan ja tekevät niistä erittäin liikkuvia. Hydrogeelien pinnan uudelleenjärjestäytymisnopeus riippuukin enimmäkseen polymeerien hydrofiilisten ja hydrofobisten osien suhteesta sekä polymeerisegmenttien liikkuvuudesta. Polymeerien hydrofiilliset osat auttavat muodostamaan uusia sidoksia, mutta polymeerien ollessa liian polaarisia ne myös estävät itsekorjautumisen muodostumista. Tästä syystä polymeeriketjuilla tulisi olla hydrofiilisten ja hydrofobisten osien optimaalinen tasapaino, jotta itsekorjautuminen olisi mahdollisimman tehokasta ja tukevaa. [2,4]

2.3 Hydrogeelien muotomuistiominaisuus

Muotomuistiominaisuuden omaavat hydrogeelit sisältävät älykkäitä polymeerejä, jotka pystyvät ulkoisen ärsykkeen avulla palautumaan alkuperäiseen muotoonsa sen jälkeen, kun ne on ensin muotoiltu niiden väliaikaiseen muotoonsa. Haluttaessa antaa hydrogeeleille kyky muuttaa muotoaan ilman suurta tilavuuden muutosta, vaatii se kehittyneempää kemiallista lähestymistapaa ja rakenteellisten käsitteiden ymmärtämistä. Muotomuistiominaisuus perustuu aina sekä palauttavaan kytkimeen että pysyviin verkkopisteisiin polymeereissä. Reversiibeleinä kytkiminä voivat toimia sulamis- tai lasisirtymälämpötila. Polymeerien ristosilloitus tuottaa hydrogeelien pysyvän muodon, kun taas fyysinen ohjelmointi (reversiibeli kytkin), esimerkiksi puristaminen tai injektointi, saa aikaan niiden väliaikaisen muodonmuutoksen, jolloin hydrogeeli sisältää palautuvia kovalenttisia tai fyysikaalisia ristosidoksia. Hydrogeeli palautetaan takaisin pysyvään muotoonsa ärsykkeellä. Hydrogeelien valonläpäisykyvyn ja täysin hydratoituneen tilan ansiosta erilaisilla ärsykkeillä, kuten lämmöllä, valolla sekä elektronisilla ja magneettisilla ärsykkeillä, on onnistuttu aktivoimaan funktionaalisia polymeerejä. Muotomuistipolymeerien suunnittelussa olisi noudatettava siis kahta asiaa. Hydrogeeleissä oleville polymeereille on pysyttävä tekemään ärsykkeiden ohjaama faasin muutos, sekä polymeerit tulisi ohjelmoida sisältämään kemiallisen tai fyysikaalisen muistikoodin palautuakseen alkuperäiseen pysyvään muotoonsa. [2,6]

Termisesti aktivoitavat muotomuisti-hydrogeelit siis sisältävät pysyviä ristosidoksia pitääkseen pysyvän muodon kasassa sekä palautuvan kytkinsegmentin, joka onnistuu liittää polymeeriverkoston sen väliaikaiseen muotoonsa. Näillä hydrogeeleillä uusi väliaikainen muoto voidaan ohjelmoida hydrogeelin muodonmuutoksella nostamalla lämpötilaa yli siirtymälämpötilan, jolloin polymeeriketjujen segmenttien liikkuvuus kasvaa. Kun polymeerejä kuumennetaan lisää seuraavan siirtymälämpötilan yläpuolelle, polymeeriketjut uudelleenjärjestäytyvät ja niiden pysyvä muoto saadaan talteen. Faasierotuneilla monilohkoisilla kopolymeereillä on useita siirtymälämpötiloja, ja faasi, jolla on suurin siirtymälämpötila, tuottaa pysyviä verkkopisteitä saaden pysyvän muodon, kun taas alhaisemman lämpötilan faasi toimii palauttavana kytkimenä. Yleisemmin, mikä tahansa palautettavissa olevan verkkopisteen hajottaminen voi toimia reversiibelinä kytkimenä, jolloin pilkkominen johtaa alkuperäisen muodon palautumiseen. Tätä alkuperäistä muotoa ylläpitävät pysyvät verkkopisteet, joita ei voida enää hajottaa. Eri faasien välinen muodonmuutos saadaan aikaiseksi yleensä sulattamalla hydrogeeliä. Kuvassa 1 on esitetty hydrogeelien muodon muuttuminen termisesti. [2,6]



Kuva 1. Muotomuistihydrogeelien muodon muuttaminen termisesti. Kuvassa on esitetty kovalenttiset kemialliset sidokset (verkkopisteet) punaisella (muokattu [12])

Muotomuistiominaisuuden käyttö hydrogeeleissä on vasta alussa, mutta niiden käytön odotetaan laajentuvan pian, sillä implantoidun hydrogeelin muotoa on, sovelluskohteesta riippuen, usein tarpeellista muuttaa sen toimintakohdassa. Tällä hetkellä tavallisia injektoitavia hydrogeelejä voidaan hyödyntää vain, jos sen lopullisen muodon määrittämiseksi on olemassa jonkinlaiset fysikaaliset rajat. Nämä rajat on mahdollista jättää pois muotomuistiominaisuutta hyödyntäen, jolloin hydrogeelin geometriset rajat on muistissa sen rakenteen sisällä. Hydrogeelien hallittavat ja vastaanottavat ominaisuudet tekevät hydrogeeleistä lupaavia ehdokkaita käytettäväksi muotomuistiominaisuutta hyödynnettävissä sovelluksissa, jossa lopullinen muoto tulisi muodostaa vasta sen jälkeen, kun materiaali on sijoitettu haluttuun kohtaan. [2]

2.4 Itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuden sisältävät hydrogeelit

Itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuksien yhdistäminen hydrogeeleissä mahdollistaa aivan uusia sovelluskohteita kudosteknologiassa. Se mahdollistaa muun muassa hydrogeeli-implanttien injektioimisen kehoon siten, että ne saavat vasta lopullisen muotonsa implantoinnin jälkeen, kun hydrogeeli vastaanottaa ulkoisen ärsyksen. Lisäksi

tällaiset hydrogeelit olisivat kestäviä ja pysyviä niiden itsekorjautumisominaisuuden ansiosta, jolloin ne pystyisivät korjaamaan rasituksessa katkenneet sidokset. Näiden kahden ominaisuuden yhdistäminen hydrogeeleissä mahdollistaa myös hydrogeelien soveltamisen aivan uudentlaisissa kohteissa, kuten 3D-tulostuksessa. [2]

Näiden kahden ominaisuuden yhdistäminen keskenään ei kemiallisesti ole niin haastavaa, mutta molemmat ominaisuudet heikentävät hydrogeelien mekaanisia ominaisuuksia, mikä on tuottanut taas aivan uuden ongelman. Voiko tällaista hydrogeeliä hyödyntää, jos se ei kestä tarpeeksi hyvin mekaanista rasitusta? Tärkein kehitys näiden hydrogeelien valmistuksessa onkin onnistua luomaan mekaanisesti kestävä hydrogeeli, joka sisältää tarpeeksi tehokkaasti nämä molemmat ominaisuudet. Tämän onnistuttua kehoon implantoiduista hydrogeeleistä tulisi helpommin asetettavia, kestävämpiä ja pitkäikäisempiä. [3]

3. ITSEKORJAUTUMIS- JA MUOTOMUISTIOMINAI- SUUDEN SISÄLTÄVIEN HYDROGEEELIEN VALMISTUKSEEN KÄYTETYT MATERIAALIT

Hydrogeelejä valmistetaan useista eri materiaaleista, jotka ovat joko luonnollisia tai synteettisiä. Luonnolliset hydrogeelit ovat valmistettu yleensä proteiineista tai polysakkariideista, kun taas synteettiset materiaalit ovat aina polymeerejä. Jotkut materiaaleista ovat soveltuneet ominaisuuksiltaan paremmin hydrogeelien valmistukseen, jolloin hydrogeelimateriaalit, jotka sisältävät paremmin palautuvia sidoksia ja ovat kestävämpiä, ovat toisia kiinnostavampia ja niiden kehittämiseen on keskitytty muita enemmän. Tietystä materiaalista valmistettuihin hydrogeeleihin on pyritty lisäämään ominaisuuksia, joita ne eivät normaalisti sisällä, asettamalla niihin uusia erilaisia vuorovaikutuksia erilaisin keinoin. Tällöin on onnistuttu kehittämään potentiaalisista materiaaleista itsekorjautuvia ja muotomuiستيominaisuuden omaavia hydrogeelejä. [7] Eri hydrogeelimateriaaleista käsitellään luonnollisista materiaaleista gelatiini, hyaluronihappo, alginaatti ja gellaanikumi sekä synteettisistä materiaaleista PVA ja PEG.

3.1 Gelatiini

Gelatiinipohjaiset hydrogeelit valmistetaan denaturoimalla kollageeni hydrolyysin avulla. Ne ovat siis valmistettu luonnollisista proteiineista, jolloin niillä on myös hyvä biohajoavuus sekä biokompatibiliteetti. Gelatiini ristosilloittuu helposti, sillä sen rakenteessa on paljon kollageenista peräisin olevia bioaktiivisia ja funktionaalisia ryhmiä. Lisäksi gelatiini liukenee helposti veteen ruumiinlämmössä, ei ole immunogeeninen ja se käyttäytyy amfoteerisesti. Gelatiinipohjaiset hydrogeelit ovat kustannustehokkaita ja niitä on helppo muotoilla. Näiden syiden takia ne ovat hyvä vaihtoehto pitkäaikaisiin lääketieteellisiin sovelluksiin, kuten piilolinssien ja kudosteknologian väliaineen valmistukseen sekä lääkeaineiden kuljetukseen. [7,8]

Gelatiinipohjaisille hydrogeeleille pyritään löytämään lisää käyttökohteita ja niiden mekaanisia ja kemiallisia ominaisuuksia pyritään muuttamaan eri ristosilloitustekijöiden avulla. Tällöin gelatiinille voi kemiallisesti muuntamalla saada säädettävät mekaaniset ominaisuudet. On tutkittu muun muassa, että gelatiinipohjaisten hydrogeelien reologisia

ominaisuuksia voidaan säädellä esimerkiksi modifikaatioasteen, polymeeripitoisuuden, fotoiniaattoripitoisuuden (photoinitiator) ja UV-säteilyn altistusajan avulla. [7] Lämpötilan noustessa gelatiini muotoutuu palautuvaan kolmoisheliksi-muotoon, jolloin myös sen mekaaniset ominaisuudet heikkenevät. Tämän takia gelatiinia voidaan hyödyntää muotomuuistihydrogeelien materiaalina. Mekaanisia ominaisuuksia saadaan parannettua lisäämällä muun muassa ioniyhdisteitä gelatiinigeeliin, jolloin syntyy sitkeät ja lujat vuorovaikutukset polymeeriketjujen ja ionien välille. [9]

Gelatiini sisältää aromaattisia jäännöksiä sen rakenteessa, jolloin loogisesti paras menetelmä kehittää itsekorjautuva hydrogeeli gelatiinista on isäntä-vieras vuorovaikutus. Näin valmistettiin muun muassa hydrogeeli, jossa vuorovaikutus luotiin aromaattisten jäännösten (vieras) ja valo-ristisilloittuvan akrylaatti β -syklodekstriinin (isäntä) välille. Tällä tavalla muodostui hyvin venytystä kestävä hydrogeeli, joka itsekorjautui viidessä minuutissa ja jolla oli hyvä biokompatibiliteetti. Toinen lähestymistapa kehittää itsekorjautuvia hydrogeelejä on valmistaa kaksoisverkkoisia (double-network) hydrogeelejä. Silloin esimerkiksi kaksiverkkoinen hydrogeeli koostuu esisilloitetusta gelatiini-metakrylaatti hydrogeelistä, johon yhdistetään tanniinihappo tuomaan monitoiminnallisia vetysidoksia. Tutkimuksessa osoitettiin, että tällöin hydrogeeli pystyy kiinnittymään erilaisiin pintoihin ja sen venymä, puristusmoduuli- ja murtojännitys-arvo kasvavat verrattuna koskemattomaan gelatiini-metakrylaattiin. [7]

Gelatiinista on valmistettu useita muotomuuistihydrogeelejä, joista yhtenä esimerkkinä on gelatiinista ja polyakryyliamidista (PAM) valmistettu kaksoisverkkoinen lämpö- ja suola-aktivoitu hydrogeeli. Kaksoisverkko valmistettiin polymeroimalla vapaita akryyliamideja gelatiiniin. Gelatiinin palautuva muodonmuutos eri lämpötiloissa johti hydrogeelin lämpötila-aktivoitamaan muotomuuistiominaisuuteen. Gelatiini menetti lämpötilan laskiessa vetysidoksiin perustuvan kolmoisheliksi-muodon ja se pystyttiin muotoilemaan väliaikaiseen muotoonsa. Hydrogeelin suola-aktivoitu kyky muuttaa muotoa johtui taas palautuvien polymeeriketjujen ja hydrofobisten alueiden välisestä vuorovaikutuksesta, Hofmeister-vaikutuksesta. PAM-verkko toimi pysyvänä verkkona hydrogeelissä ja pysyvä muoto onnistuttiin palauttamaan nostamalla lämpötilaa tai uuttamalla ioneja ionisoidulla vedellä. Näin valmistetuilla hydrogeeleillä oli erinomainen korjaus- ja palautumissuhde. [9]

3.2 Hyaluronihappo

Hyaluronihappo (HA) on lineaarinen, immunoneutraali polysakkaridi, josta voidaan kemiallisesti modifioida erilaisia hydrogeelejä. Hydrogeelin rakenne saadaan ristisilloittamalla reaktiiviset sivuryhmät kemiallisesti joko kondensaatio- tai additioreaktiolla. Hyaluronihappo on sulfatoimaton glykosaminoglykaani, jota esiintyy luontoperäisenä polymeerinä ihmisessä, erityisesti soluväliaineessa, jossa sen rakenteelliset ja biologiset ominaisuudet, kuten kyky sitoa solun pintareseptoreita, toimivat apuna solujen signaloinnissa, haavojen parantumisessa, väliaineen järjestäytymisessä ja morfogeneesissä. Näiden ominaisuuksien takia hyaluronihaposta valmistettuja hydrogeelejä voidaan käyttää hyödyksi kudosteknologian sovelluksissa, kuten kudosten korjaamiseen ja uudistamiseen. [10]

Kuten muutkin luonnonperäiset hydrogeelit, myös hyaluronipohjaiset hydrogeelit ovat herkkiä mekaanisille häiriöille. Siksi on käytetty monenlaisia erilaisia menetelmiä, jotta saataisiin muodostettua itsekorjautuvia ja kestäviä hydrogeelejä. On käytetty hyödyksi muun muassa sekä kemiallisia sidoksia että ei-kovalenttisia sidoksia, kuten vetysidoksia. Näin on onnistuttu kehittämään kemiallisten sidosten (Diels-Alder- ja asyylihydrotonisidokset) avulla hydrogeeli, jolla on hyvät mekaaniset ominaisuudet ja joka pystyy itsekorjautumaan kolmessa tunnissa. Hyaluronihaposta tehty hydrogeeli osoitti hyvää tarttumiskykyä rustokudokseen, sekä myös hydrogeeliin kapseloidut fibroblastisolut osoittivat suurta elinkelpoisuutta hydrogeelissä erittäin hyvällä biokompatibiliteetilla. [7]

Hyaluronihappo-pohjaisia hydrogeelejä voidaan myös käyttää hyväksi niiden itsekorjautumis- sekä leikkausohenevuusominaisuuksien ansiosta tulostaessa 3D-skaffoldeja. Tutkijoiden mukaan tulevaisuudessa on mahdollista tuottaa hydrogeeleistä 3D-tulostettuja kudosteknologian rakenteita, jotka kykenevät korjautumaan samalla tavalla kuin luonnolliset kudokset ihmisessä. Muotomuistiominaisuuden lisääminen tällaisiin rakenteisiin voisi mahdollistaa monimutkaisesti arkkitehturoitujen skaffoldien toimittamisen ihmiseen käyttämällä ei-kajoavaa ruiskuinjektiomenetelmää. [7]

Yksi esimerkki injektoitavasta muotomuistiominaisuuden omaavasta hydrogeelistä on hyaluronihaposta ja PEG:stä valmistettu muotomuistihydrogeeli. Siinä integroitiin onnistuneesti hydrogeeliin kaksi ristisilloitusprosessia, joista ensimmäinen perustui entsyymaattiseen ristisilloitukseen ja toinen Diels-Alder kemiaan. Entsyymaattinen ristisilloitus aiheutti hydrogeelin nopean geeliytymisen ja Diels-Alder reaktioiden ristisilloitus antoi

erinomaisen muotomuistiominaisuuden hydrogeelille. Hydrogeelin mekaaniset ominaisuudet olivat myös tarpeeksi hyvät sen mahdolliseen hyödyntämiseen kudoksissa. Tästä HA/PEG hydrogeelistä saadut tulokset viittaavatkin siihen, että sen hyödyntäminen rustokudosteknologiassa on erittäin kannattavaa. [11]

3.3 Alginaatti

Alginaatti on luonnossa esiintyvä polysakkaridi, jota saadaan meressä esiintyvistä merilevästä ja ruskeasta merilevästä. Alginaatista valmistetut hydrogeelit omaavat hyvän biokompatibiliteetin, poikkeuksellisen vedenpidätyskyvyn ja muokattavat geeliytymisominaisuudet. Toisaalta ne ovat myös mekaanisesti epävakaita ja hauraita, minkä takia niiden käyttökohteet ovat rajoittuneet eri biomateriaalien sovelluksissa. Alginaattipohjaisia hydrogeelejä käytetään kuitenkin pehmeinä skaffoldeina kudosteknologian sovelluksissa ja mikrokapseleina lääkkeiden annostelussa. [7]

Valmistamalla itsekorjautuvia alginaattihydrogeelejä voidaan niiden huonoja mekaanisia ominaisuuksia parantaa ja näin lisätä niiden hyödyntämistä eri sovelluksissa. Eri menetelmät tällaisten hydrogeelien valmistukseen ovat esimerkiksi olleet erilaisten kemiallisten sidosten sisällyttäminen alginaatin polymeeriseen runkoon sekä isäntä-vieras vuorovaikutuksen hyödyntäminen. Tutkimuksessa on osoitettu isännän (alginaatti) ja vieraan välisen ei-kovalenttisen vuorovaikutuksen helpottavan nopeaa paranemissuorituskykyä toivottujen lämpöherkkien geeliytymisominaisuuksien ja erittäin vähäisen sytotoksisuuden rinnalla. [7]

Alginaatti sisältää funktionaalisia hydroksyyliiryhmiä, jotka voidaan muuttaa aldehydiryhmiiksi. Tästä syystä aldehydiryhmiä ja amiinien vuorovaikutuksesta johtuvista dynaamisista imiinisidoksista on tullut myös keskeinen teema itsekorjautuvien alginaattihydrogeelien kehittämisessä. Wei et al. [7] tekemässä tutkimuksessa yhdistettiin amiinirikas kitosaani ja hapettunut alginaatti. Näin saatiin kehitettyä hydrogeeli, joka saavutti harvinaisen yhteyden korkean itsekorjautumistehokkuuden ja mekaanisen lujuuden välillä, mutta silti pitäen biokompatibiliteetin yhtä hyvänä. Tällaiset hydrogeelit auttavat tutkijoita luomaan uusia mahdollisuuksia kudosteknologiassa, kuten mahdollisuuden valmistaa skaffoldeja, jotka kykenevät integroitumaan luonnolliseen kudokseen pitkän ajanjakson ajaksi. Lisäksi tällainen hydrogeeli voisi edistää kudosten uusiutumista ja nopeuttaa haavan paranemista. [7]

Alginaatista on onnistuttu kehittämään myös muotomuistihydrogeelejä, jotka reagoivat lämpötilanvaihteluun. Tällainen hydrogeeli on esimerkiksi Wang et al. [11] kehittämä biohajoava ja osittain ristosilloittunut alginaattihydrogeeli, jota käytettiin hyväksi solujen ja kasvutekijöiden kapseloinnissa. Hydrogeelin toiminta perustui lämpöherkän materiaalin sitoutumiskykyyn ja sen sisällä oleviin varausvuorovaikutuksiin. Lisäksi alginaatista on kehitetty muotomuistihydrogeelejä, joita käytetään hyväksi injektoinnissa. Esimerkiksi Bencherif et al. [12] kehittivät injektoitavan makrohuokoisen alginaattiskaffoldin, jolla oli selkeästi määritetyt muotomuistiominaisuudet. Nämä injektoitavat hydrogeelit olivat erittäin kokoonpuristuvia ja pystyivät kestämaan palautuvia muodonmuutoksia. Lisäksi näillä hydrogeeleillä oli hyvä leikkausohenevuus, jolloin niitä voitiin injektoida leikkauksen avulla injektoinnin aikana, jonka jälkeen ne itsekorjautuivat nopeasti leikkauksen poistuttua. [12]

3.4 Gellaanikumi

Gellaanikumi (GG) luonnossa esiintyvä polysakkaridi, jonka normaali rakenneyksikkö koostuu kahdesta D-glukoosista ja yhdestä D-glukuronihaposta ja yhdestä L-ramnoosista. Gellaanikumista valmistetulla hydrogeelillä on hyvä biokompatibiliteetti, mutta muokkaamattomana varsin huonot mekaaniset ominaisuudet. Kuitenkin kuumentamisen ja jäähdytyksen avulla gellaanikumista voidaan valmistaa vetysidoksiin perustuva kaksoisheliksi-rakenne. Tämä rakenteen muutos tekee gellaanikumihydrogeelistä mekaanisesti lujuempaa, mutta antaa sille myös tiettyjä itsekorjautumisominaisuuksia. [13]

Gellaanikumista on onnistuttu luomaan itsekorjautuva hydrogeeli, jolla on hyvät mekaaniset ominaisuudet. Se onnistui kaksoisverkkorakenteella, joka sisälsi gellaanikumin lisäksi johanneksenleipäpuukumia (LBG). Gellaanikumiverkko toi hydrogeelille mekaanista lujuutta, kun taas LBG-verkko antoi sidosten palautumiskyvyn. Lisäksi hydrogeelille on onnistuttu saamaan myös pH-pohjainen muotomuistikäyttäytyminen, joka lisää tällä tavalla valmistetun hydrogeelin potentiaalia biolääketieteen ja muiden alojen tulevaisuuden sovelluksissa. Tämä luonnollisesti valmistettu hydrogeeli on myös myrkytön, halpa ja kierrätettävä. [13]

Itsekorjautumisominaisuus perustui palautuviin boraattiesteri-sidoksiin ja jokseenkin myös vetysidoksiin. Itsekorjautumisominaisuus testattiin muun muassa geelilohkokuusio- ja vetokokeilla (luku 4.2.1), jotka molemmat antoivat hyvät tulokset itsekorjautumistehokkuudesta. Tutkittiin myös gellaanikumipitoisuutta ja todettiin, että pitoisuuden lisääminen

tietyn pisteen yli huonontaa palautumisaikaa. Hydrogeelin muotomuistiominaisuus perustui LBG-verkossa oleviin pH-herkkiin ja dynaamisiin boraattiesterisidoksiin. Muotomuistikokeissa muodon palautuminen todettiin erinomaisiksi. Vetysidoksiin perustunut mekaanisen lujuuden parantuminen testattiin reologisilla kokeilla (4.2.1), joissa selvitettiin varasto- ja häviömoduulien arvot. Todettiin, että lämpötilan kasvaessa moduuliarvot pienenevät ja hydrogeelin mekaaninen kestävyys heikkenee. Tällöin hydrogeeli on muokattavissa eri muotoon. [13]

3.5 Polyvinyylialkoholi

Polyvinyylialkoholi eli PVA on synteettisesti valmistettu polymeeri, joka monien sisältämiensä hydroksyyliyhdyntien ja korkean vedenpidätysominaisuutensa ansiosta on ihanteellinen materiaali itsekorjautuville hydrogeeleille. PVA on lisäksi myrkytön, bioyhteensopiva ja vesiliukoinen materiaali, jota käytetään muun muassa piilolinsseissä, skaffoldeissa ja erilaisissa lääkeaineiden kuljetusalustoissa. Itsekorjautumisominaisuus perustuu PVA:ssa hydroksyyliyhdyntien välisten vetysidosten palautumiseen niiden katketessa. Eräässä tutkimuksessa onnistuttiin kehittämään PVA:sta ja luvussa 3.6 esiteltävästä PEG:stä kaksoisverkkohydrogeeli, joka sisälsi itsekorjautumisominaisuuden lisäksi hyvät mekaaniset ominaisuudet, kuten hyvän vetolujuuden ja materiaalin sitkeyden. Tämä perustui nimenomaan heikkoihin palautuviin vetysidoksiin PVA-polymeerien välillä sekä vahvoihin kemiallisiin ristisilloituksiin PEG polymeerien välillä. [7]

PVA-pohjaisesta materiaalista on myös äskettäisessä tutkimuksessa onnistuttu kehittämään hydrogeeli, joka oli mekaanisesti vahva ja parani nopeasti vain muutamassa sekunnissa. Tämä hydrogeeli oli valmistettu pehmeistä, polymeerisistä PVA-osista sekä kovista, modifioituista selluloosan nanokiteistä, jotka ristisilloitettiin toisiinsa dynaamisella isäntä-vieras vuorovaikutuksella. Suuri haaste biomateriaaleja suunniteltaessa on ollut juuri tämä materiaalien korkean jäykkyyden ja nopean molekyyliidynamiikan yhdistäminen. Tulevaisuudessa tällaiset materiaalit, jotka ovat mekaanisesti vahvoja ja parantuvat nopeasti voivat mahdollistaa uusien parempien, joustavien hydrogeelien käytön kudoksissa, kuten luu- ja rustokudoksissa kestäen niihin kohdistuvat sykliset venytykset ja puristukset. [7]

PVA:sta ja PEG:stä valmistettu kaksoisverkkohydrogeeli antaa hyvät edellytykset valmistaa myös muotomuistihydrogeelejä. Sen muodonmuutos voidaan indusoida lämpötilaa kasvattamalla. Hydrogeelissä molemmilla polymeeriverkoilla on oma tehtävänsä,

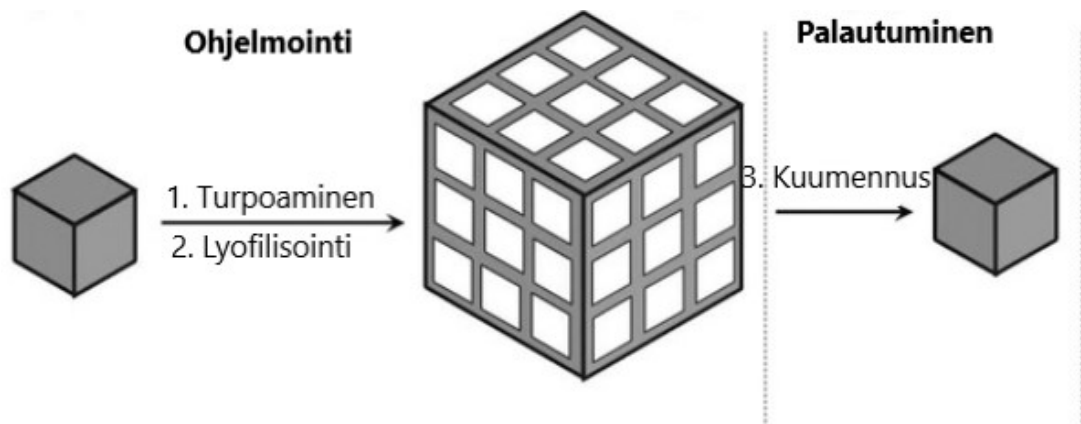
sillä PEG toimii jäykkänä kehyksenä ja PVA taas elastisen aineen pääverkkona. Lisäksi hiilinanoputkien lisäys tällaisiin hydrogeeleihin paransi niiden toimintaa. Näillä muotomuistihydrogeeleillä oli kaksi rakennemuutosvaatimusta. Ensimmäinen vaatimus sisältää vesimolekyylin liikkuvuuden väliaikaisen muodon kiinnittämiseksi ja alkuperäisen muodon palauttamiseksi. Toisessa vaatimuksessa taas ristosilloituksen rakenteen täytyy ylläpitää näitä väliaikaisia rakenteita. Tällainen PVA-PEG kaksoisverkkohydrogeeli on mahdollisesti yksi parhaimmista tavoista valmistaa hydrogeeli, joka sisältää sekä itsekorjautuvuus- että muotomuistiominaisuuden. [14]

3.6 Polyetyleeniglykoli

Polyetyleeniglykoli eli PEG on yleisin valinta materiaaliksi, kun yritetään kehittää itsekorjautuvia hydrogeelejä. Se on synteettinen polymeeri, joka sisältää monipuoliset fysikaaliset ominaisuudet, hyvän biokompatibiliteetin ja ei ole immunogeeninen, jolloin se omaa hyvät edellytykset itsekorjautuvien ja muotomuistihydrogeelien suunnitteluun. [10]

Boraattiesterien yhdistäminen PEG-polymeereihin on tuottanut hydrogeelejä, joilla on korkea mekaaninen stabiilisuus ja hyvä itseparanemistehokkuus. Nämä hydrogeelit ovat elastisia ja saavuttavat korkeat varastomodulaarivot (selitetty luvussa 4.1.1). Lisäksi nämä hydrogeelit osoittivat leikkausohenevuusominaisuutta, mikä on tärkeää injektoidessa itsekorjautuvia hydrogeelejä esimerkiksi kantasoluterapiassa. Kantasoluterapiassa on myös tärkeää, että hydrogeeli pystyy ylläpitämään elinkykyisiä soluja pitkän ajanjakson ajan. Tämä osoitettiin tutkimuksissa onnistuvan kolmen päivän ajan noin 80% elinkykyisyydellä. [7]

Toinen esimerkki PEG pohjaisesta itsekorjautuvasta hydrogeelistä on tutkimus, jossa niitä syntetisoitiin funktionalisoimalla telekeelinen difunktionaalinen PEG kahdella aldehydyryhmällä, jolloin ne esteröivät PEG:n hydroksyyli-ryhmät. Lisäksi PEG:n kanssa sekoitettiin amiinipolymeeri, kuten kitosaani tai polyetyleni-imiini (PEI). Tällaisen yhdistelmän tuottama hydrogeeli pystyi venymään jopa nelinkertaiseksi ja silti palautumaan täysin alkuperäiseen muotoonsa. Lisäksi se pystyi parantumaan heti hajotessaan ja kesti laajoja venytyksiä repeämättä. Ainoa ongelma tässä oli kuitenkin PEI:n käyttö sillä suurina määrinä se voi olla myrkyllinen soluille. [7]



Kuva 2. PEG:stä valmistetun muotomuistihydrogeelin muodon ohjelmointi ja palauttaminen (muokattu [15])

PEG:stä on onnistuttu luomaan monia muotomuistihydrogeelejä ja sitä on varsinkin hyödynnetty kahden eri materiaalin yhdistelmissä, joissa pyrkimys on kehittää entistä parempia ja kestävämpiä muotomuistihydrogeelejä. PEG:stä on valmistettu hydrogeeli, joka lyofilisoinnilla saadaan muuttamaan muotoaan monisuuntaisesti, mikä taas on harvinaista ohjelmoitaessa väliaikaisia muotoja hydrogeeleihin. Lyofilisointi aiheuttaa veden poiston aikana PEG:n segmenttien kiteytymisen, mikä ohjelmoi hydrogeelin venyttämään molekyyliketjut kaikkiin suuntiin ilman lämmitystarvetta. Näin muodostunut huokoinen muotomuistihydrogeeli saa väliaikaisen muotonsa, jota voidaan kutistaa kuumentamalla hydrogeeli PEG-segmenttien sulamispisteen yläpuolelle ja lopulta palauttaa pysyvään muotoonsa upottamalla hydrogeeli veteen, jolloin molekyyliketjujen liikkuvuus palautuu. [15] Lyofilisoinnista on esitetty esimerkki kuvassa 2.

4. ITSEKORJAUTUVIEN JA MUOTOMUISTIHYDROGEELIEN KARAKTERISOINTI- JA VALMISTUSMENETELMÄT

Hydrogeelin ominaisuudet perustuvat pitkälti siihen mistä materiaalista ne on valmistettu. Eri materiaaleja voidaan valmistaa eri menetelmien avulla, jolloin niiden itsekorjautumisen tai muotomuistiominaisuus perustuu erilaisiin vuorovaikutuksiin hydrogeelin sisällä. Lisäksi eri materiaaleja voidaan vertailla erilaisten karakterisointimenetelmien avulla. Näin hydrogeelin valmistus- ja karakterisointimenetelmät ovat tärkeässä osassa suunniteltaessa entistä parempia hydrogeelejä. [16]

4.1 Hydrogeelien valmistusmenetelmät

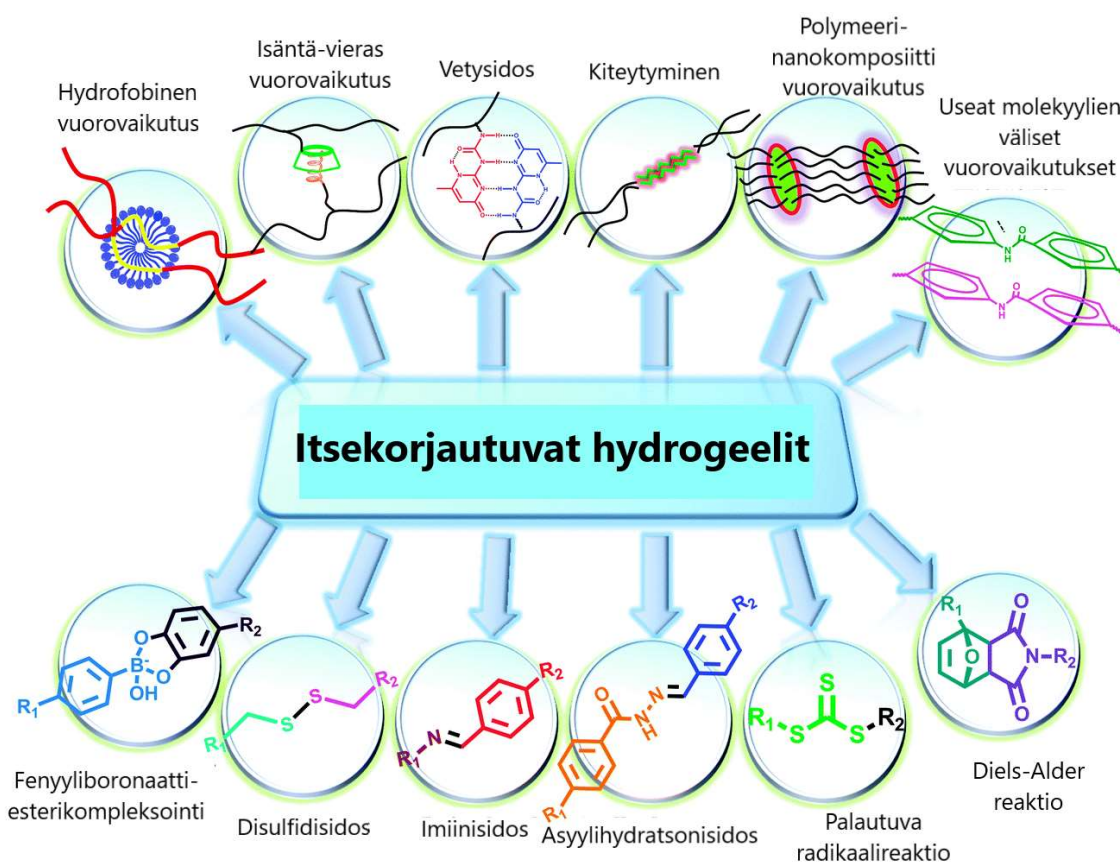
Hydrogeelejä voidaan valmistaa monella eri tapaa perustuen erilaisiin sidoksiin ja vuorovaikutuksiin. Nämä vuorovaikutukset voivat perustua kovalenttisiin tai ei-kovalenttisiin sidoksiin. Valmistustapoja on useita ja oikea tapa valmistaa oikeanlainen hydrogeeli riippuu tietenkin sovelluskohteen vaatimuksista. Seuraavassa luvussa 4.2 kerrotuista karakterisointimenetelmistä on paljon hyötyä kehitettäessä ja testattaessa eri valmistusmenetelmiä tuottamaan hydrogeelejä, jotka sisältävät oikeat vaatimukset. [2,16] Seuraavaksi perehdytään erikseen eri menetelmiin valmistaa itsekorjautuvia- ja muotomuisti-hydrogeelejä.

Usein myös itsekorjautuvien hydrogeelien sekä muotomuistihydrogeelien valmistuksessa käytetään samoja menetelmiä. Varsinkin valmistaessa hydrogeelejä, jotka sisältävät sekä itsekorjautumisen että muotomuistiominaisuuden, on tärkeää löytää yhteinen valmistusmenetelmä, jolloin valmistetussa materiaalissa olevat sidokset ja vuorovaikutukset edesauttavat kumpaakin ominaisuutta. [2]

4.1.1 Itsekorjautuvien hydrogeelien valmistusmenetelmät

Itsekorjautuvia geelejä voidaan valmistaa sekä kovalenttisesti, että ei kovalenttisesti. Ei-kovalenttisia sidoksia, joilla voidaan valmistaa itsekorjautuvia hydrogeelejä, ovat hydro-

fobinen vuorovaikutus, isäntä-vieras vuorovaikutus, vetysidokset, kiteytyminen, polymeeri-nanokomposiitti vuorovaikutus ja useat molekyylien väliset vuorovaikutukset. Näihin sidoksiin perustuvia hydrogeelejä voidaan kutsua myös fysikaalisiksi geeleiksi. Kovalenttisista sidoksista valmistettuja hydrogeelejä taas voidaan kutsua kemiallisiksi geeleiksi ja ne voivat perustua fenyyliboronaattiesterikompleksointiin, disulfidisidokseen, imiinisidokseen, asyylihydratsonisidokseen, palautuvaan radikaalireaktioon sekä Diels-Alder reaktioon. [5] Kuvassa 3 on esitetty kooste merkittävimmistä sidoksista ja vuorovaikutuksista valmistaa itsekorjautuvia hydrogeelejä.

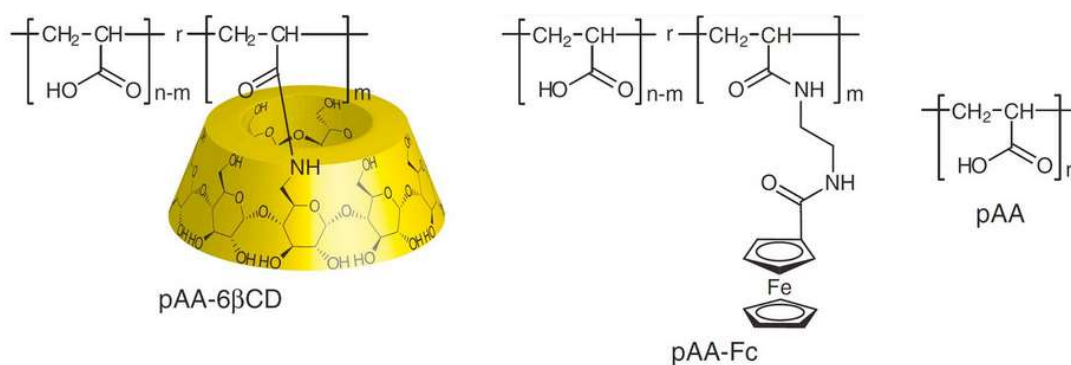


Kuva 3. Itsekorjautuvien hydrogeelien valmistusmenetelmät (muokattu [5])

Itsekorjautuvia hydrogeelejä voidaan valmistaa hydrofobisista assosiaatiota osoittavista polymeereistä, jolloin niiden suuret hydrofobiset ryhmät muodostavat misellejä, jotka toimivat fyysisenä ristikuituspisteinä. Tässä valmistusmenetelmässä itsekorjautuva luonne perustuu misellien kykyyn uudelleen muodostua niiden hajottua. [2] Hydrofobisten ristikuitosten palautuva dissosiaatio ja assosiaatio verkostossa antaa itsekorjautuvuusominaisuuden hydrogeeleille [5]. Hypoteesin mukaan itsekorjautumismekanismi toimii siten, että näytteen puolittuessa polymeeriketjun hydrofobiset osat dissosioituvat ja muodostavat yksikerroksisen kalvon leikatulle pinnalle. Tämän jälkeen kalvon pinnalla

olevat polymeerien hydrofobiset ryhmät pystyvät sitoutumaan vastakkaisen pinnan sylinterimäisiin miselleihin, jolloin itsekorjautuminen tapahtuu. [2]

Itsekorjautuvien hydrogeelien valmistusmenetelmänä käytetään myös isäntä-vieras vuorovaikutuksia. Isäntä-vieras kemia kuvaa monimutkaisia ei-kovalenttisia vuorovaikutuksia onkalon sisältävän makrosyklisen isäntämolekyylin ja komplementaarisen yhden tai useamman vierasmolekyylin välillä. Tällaisia vuorovaikutuksia ovat muun muassa van der Waals -voimat, vetysidos, sähköstaattinen vuorovaikutus sekä hydrofobinen vuorovaikutus. [2] Kuvassa 4 on esimerkki isäntä-vieras vuorovaikutusparista. Hydrogeelin useat spesifiset ei-kovalenttiset vuorovaikutukset ja komplementaarinen muoto johtavat molekyylintunnistukseen, spesifisyyteen ja hyvään sitoutumisaffiniteettiin. Tällä tavalla valmistettujen hydrogeelien tutkimuksissa on todettu niiden saavuttavan lähes täydellisen itsekorjautumisen melko nopeassa ajassa. [16]



Kuva 4. Isäntä-vieras vuorovaikutus, jossa pAA-6βCD toimii isäntänä ja pAA-Fc vieraana [2]

Yleinen tapa valmistaa itsekorjautuvia hydrogeelejä on muodostaa vetysidoksia polymeerien välille, mutta vain harvoissa tutkimuksissa itsekorjautumisominaisuus perustuu ainoastaan niihin. Tämä johtuu siitä, että myös vesi pystyy muodostamaan vetysidoksia polymeerin sitoutumiskohtiin, jolloin se vähentää polymeerien vuorovaikutusta toisiinsa ja samalla myös itsekorjautumistehokkuutta. Tästä syystä pelkkiin vetysidoksiin perustuva paranemistehokkuus ei ole huomattavan korkea. Itsekorjautumista pystytään toisaalta helpottamaan lyhentämällä pintojen erotuksen ja uudelleenliittämisen aikaväliä sekä vähentämällä kiteisyyttä, jolloin polymeeriketjujen interdiffuusio paranee. [2] Myöskin moniarvoisten sitoutumiskohtien, jotka sisältävät vetysidoksen luovuttaja- ja vastaanottajaryhmiä, lisääminen kasvattaa ketjujen välisten vuorovaikutusten voimakkuutta ja vähentää veden kanssa kilpailua. [16]

Kiteytys johtaa suhteellisen stabiilin ei-kovalenttisen sidoksen muodostumiseen spesifisen rakenteen omaavissa polymeeriketjuissa, kuten aiemmin esitellyssä PVA:ssa. Kaksoislohkokopolypeptidit voivat muodostaa itsekorjautuvia hydrogeelejä vesiliuoksessa kiteyttämällä polypeptidiketjut. Tällaiset itsekorjautuvat peptidipohjaiset hydrogeelit voidaan valmistaa esimerkiksi kahden erilaisen hydrofobisen domeenin omaavan kaksoislohko-kopolypeptidiamfifiilin itsejärjestäytymisen avulla. Peptidipohjaisten itsekorjautuvien hydrogeelien muodostuminen ei kuitenkaan riipu pelkästään polypeptidien amfifiilisistä ominaisuuksista, vaan myös kiteytymisestä α -heliksien ja β -levyjen säännöllisissä rakenteissa. [5]

Nanokomposiittihydrogeelit ovat tietynlaisia hybridipolymeerimateriaaleja, joissa nanomittakaavan kiinteät partikkelit ovat hajaantuneet homogeenisesti hydrogeeliverkostoon. Tällöin nämä nanopartikkelit toimivat ristosilloittajina antaen tällä tavalla valmistetuille hydrogeeleille ainutlaatuisia ominaisuuksia, kuten poikkeuksellisen venyvyyden ja itsekorjautuvuuden. Itsekorjautumisominaisuus johtuu polymeeriketjujen ja tasaisesti hajaantuneiden nanopartikkelien välisistä sähköstaattisista vuorovaikutuksista ja vetysidoksista. Hydrogeelin hajottua pinnoille luodaan joukko roikkuvia polymeeriketjuja, jotka diffundoituvat pintojen yhdistyessä, jolloin ketjujen ja vastakkaisen pinnan nanopartikkelien välille muodostuu vetysidoksia. [2] Itsekorjautuvia nanokomposiittihydrogeelejä on onnistuttu valmistamaan nanosaven ja nanolevyjen avulla [5].

Yksi itsekorjautuvien hydrogeelien valmistusmenetelmä on myös valmistaa ne peptidien ja proteiinien itsejärjestäytyvyyden avulla. Siinä lyhyet peptidit voivat itse muodostaa erilaisia järjestettyjä nanorakenteita vesiliuokseen niiden aminohapposekvenssin määrämällä tavalla. Näin valmistetuissa hydrogeeleissä esiintyy aminohappojen välisten sähköstaattisten vuorovaikutusten lisäksi vetysidoksia ja π - π pinoamista. Tällä tavalla valmistetuissa hydrogeeleissä itsekorjautumiseen kuluva aika riippuu pitkälti käytetystä aminohapposekvenssistä. [2]

Supramolekulaariset hydrogeelit ovat itsejärjestäytyneet liuottimessa pienimolekyylipainoisista molekyyleistä palautuvilla ei-kovalenttisilla vuorovaikutuksilla. Useiden vuorovaikutusten, kuten vetysidosten, hydrofobisten vuorovaikutusten ja π - π pinoamisen fysiikaaliset luonteet saavat yhdessä aikaan supramolekulaaristen verkkojen syntyminen. Joidenkin supramolekulaaristen hydrogeelien hajonneet ei-kovalenttiset sidokset voidaan palauttaa takaisin ja näin on onnistuttu luomaan itsekorjautuvia supramolekulaari-

sia hydrogeelejä. Mitä pienemmän molekyyllipainon itsejärjestäytymisessä käytetyt molekyylit omaavat sitä juoksevämpi hydrogeeliverkosta tulee ja vaurioituneiden rajapintojen itsekorjautumiskyky paranee. [5]

Myös yksinkertainen menetelmä valmistaa itsekorjautuvia hydrogeelejä on muodostaa metalli-ligandikoordinaatiokomplekseja. Ristisilloittunut verkko muodostuu, kun vähintään kaksi polymeeriketjun ligandia pystyy muodostamaan koordinaattisia sidoksia metalli-ionin kanssa. Tässä valmistusmenetelmässä itsekorjautumiskyky perustuu metalli-ligandikompleksien dynaamiseen luonteeseen. Näin valmistetuissa materiaaleissa voidaan nähdä sooli-geeli muutos vasteena pH:hon, lämpötilaan ja redox-potentiaaliin. [2]

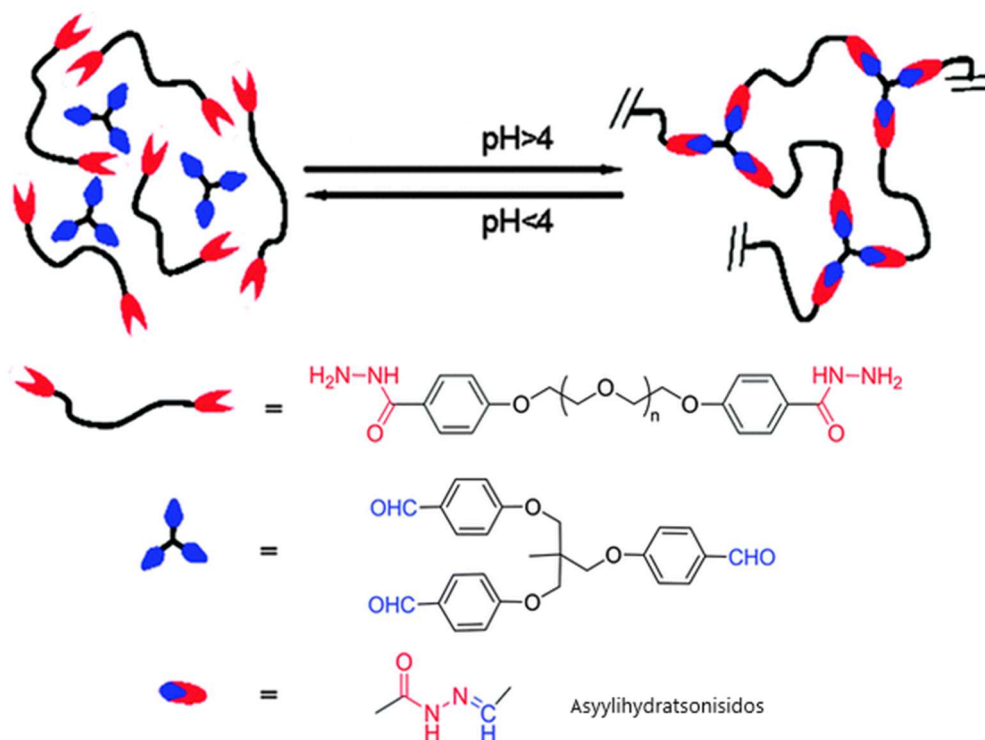
Kovalenttisiin sidoksiin perustuvaa itsekorjautumista pystytään myös hyödyntämään itsekorjautuvien hydrogeelien valmistuksessa, vaikka yleensä itsekorjautumisominaisuus perustuu palautuviin sekundäärisiin vuorovaikutuksiin. Tällaiset dynaamiset kovalenttiset sidokset pystyvät hajoamaan ja muodostumaan reversiibelisti tasapainotilassa. [2,5] Kovalenttiset sidokset ovat stabiilimpia ja vähemmän herkempiä ympäristön muutoksille kuin ei-kovalenttiset sidokset. Toisaalta kovalenttiset sidokset ovat tällöin hitaampia palautumaan. [16] Tällä hetkellä on käytetty kuitenkin vain rajallista määrää dynaamisia kovalenttisia sidoksia kemiallisten itsekorjautuvien geelien syntetisointiin. Itsekorjautuvia hydrogeelejä voidaan valmistaa kovalenttisista sidoksista, jotka perustuvat muun muassa Diels-Alder reaktioon, disulfidisidokseen, imiinisidokseen, asyylihydratsonisidokseen ja boronaattiesteri-sidokseen. [5]

Disulfidisidokset ovat dynaamisia kovalenttisia sidoksia, jotka perustuvat tiolin ja disulfidin välisiin dynaamisiin vaihtoreaktioihin. Ne ovat herkkiä pH:lle tai redox-potentiaalille. Tähän mennessä on kehitetty vain muutamia disulfidi-pohjaisia hydrogeelejä, mutta kuitenkin disulfidisidokseen perustuvia itsekorjautuvia organogeelikalvoja ja kumeja on jo onnistuttu valmistamaan. [5]

Imiinisidoksia, joita yleisesti kutsutaan myös Schiff-emäkseksi, käytetään dynaamisina ristisilloittajina valmistettaessa itsekorjautuvia hydrogeelejä. Itsekorjautumisominaisuus perustuu imiinisidosten dynaamiseen hajoamiseen ja uudelleenmuodostumiseen hydrogeeliverkoissa. Wei et al. [5] valmistivat itsekorjautuvan dynaamisen kitosaani-PEG-hydrogeelin hyödyntäen aromaattisia Schiff-emässidoksia. Aromaattinen Schiff-emäs oli edullinen vaihtoehto hydrogeelin valmistuksessa, sillä se on suhteellisesti paljon vakaampi kuin alifaattinen Schiff-emäs. Aromaattiset Schiff-emäkset pystyvät ylläpitämään

dynaamista luonnetta ja ne myös parantavat hydrogeelin mekaanisia ominaisuuksia. Kitosaanin lisäksi myös monet muut biomakromolekyylit, kuten gelatiini, proteiinit ja peptidit, sisältävät amiiniryhmiä. Imiinisidoksiin perustuvien itsekorjautuvien hydrogeelien määrän odotetaan potentiaalisesti kehittyvän käyttämällä hyödyksi näitä biolääketieteellisiä polymeerejä. [5]

Asyylihydratsonisidos on yksi imiinisidoksista, jotka syntyvät aldehydin ja hydratsiinin reaktiosta. Tätä sidosta on käytetty valmistamaan erilaisilla toiminnoilla sisällytettyjä dynaamisia kovalenttisia polymeerejä, kuten mekaanisesti tai fluoresoivasti viritettäviä dynaamisia polymeerejä. Viime aikoina asyylihydratsonisidoksesta on myös onnistuttu kehittämään itsekorjautuvia hydrogeelejä. Tällaisesta on esimerkkinä itsekorjautuva orgaaninen geeli, jossa asyylihydratsonisidosten katkeaminen ja uudelleenmuodostuminen saatiin aikaan jääetikkahappo-katalysaattorilla. Asyylihydratsonisidoksiin perustuvien hydrogeelien tutkimukset ovat avartaneet tutkimusmaailmaa mahdollisuudesta kehittää uusia itsekorjautuvia hydrogeelejä sisällyttämällä monidynaamiset sidokset yhteen järjestelmään. Olisi mielenkiintoista laajentaa itsekorjautumisolosuhteita yhdistämällä kaksi dynaamista kemiallista sidosta, tai jopa molemmat fysikaalinen ja kemiallinen vuorovaikutus samaan hydrogeelijärjestelmään. [5] Kuvassa 5 on esitetty esimerkki asyylihydratsonisidoksen muodostumisesta.

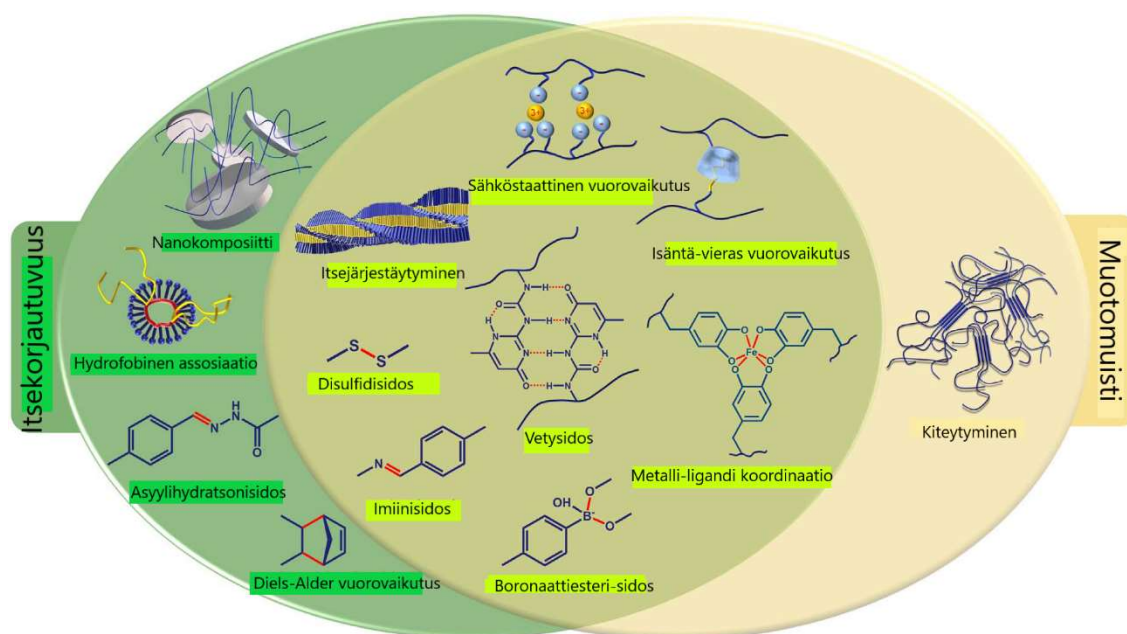


Kuva 5. Asyylihydratsonisidos pohjainen itsekorjautuva hydrogeeli (muokattu [5])

Boorihapon ja diolien kompleksoituminen voi muodostaa palautuvan boronaattiesterin vesiliuoksessa, jonka pysyvyys riippuu pH-arvosta. Kiser et al. [x] muun muassa suunnittelivat dynaamisesti uudelleenrakentuvan itsekorjautuvan hydrogeelin, joka perustui polymeeriin sitoutuneen fenyyliboorihapon (PBA) ja salisyyl-hydroksaamihapon (SHA) palautuvaan boronaattiesterikompleksointiin. Palautuva PBA-SHA kompleksi mahdollisti hydrogeeliverkkojen ristisilloituksen dynaamisen uudelleenrakentamisen ja itsekorjautuvuuden happamassa ympäristössä. [5]

4.1.2 Muotomuistihydrogeelien valmistusmenetelmät

Muotomuistihydrogeelejä valmistetaan useilla samoilla mekanismeilla kuin itsekorjautuvia hydrogeelejäkin. Suurimpana erona on kovalenttiset sidokset, joita tällä hetkellä pysyttään hyödyntämään suurimmaksi osaksi vain itsekorjautuvissa hydrogeeleissä. Toisaalta kiteytymistä on kunnolla onnistuttu hyödyntämään vain muotomuistihydrogeelien valmistusmenetelmänä. [2] Kuvassa 6 on esitetty itsekorjautuvien ja muotomuistihydrogeelien erot ja yhteneväisyydet niiden tärkeimmissä valmistusmenetelmissä.



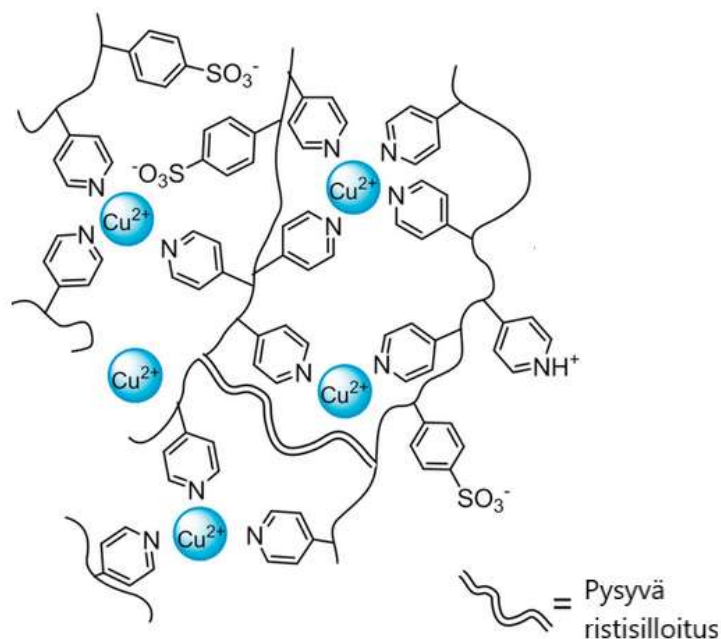
Kuva 6. Itsekorjautuvien ja muotomuistihydrogeelien tärkeimmät vuorovaikutukset (muokattu [2])

Ensimmäinen raportoitu muotomuistihydrogeeli oli valmistettu kiteytyksen avulla. Tällaiset hydrogeelit sisältävät aina pysyvät ristisidokset ylläpitämässä pysyvää muotoa sekä palautuvan kytkinsegmentin lukitsemaan polymeeriverkoston väliaikaiseen muotoon. Kiteiset muotomuistihydrogeelit voidaan ohjelmoida uuteen muotoon termisesti. Tämä ensimmäinen muotomuistihydrogeeli oli valmistettu PVA:sta, joka oli kemiallisesti silloitettu

glutaraldehydin kanssa. Hydrogeeliin muodostui mikrokiteitä ja ristisilloituskohtia polymeerien hydroksyyliyhymien vetysidosten ansiosta. Nämä sidokset hajoavat yli 80 °C:ssa, jolloin hydrogeeli voidaan uudelleen muotoilla ja se saa uuden väliaikaisen muodon jäähdyttämällä hydrogeeliä metanolissa. Kuitenkin kudosteknologian sovelluksiin ongelmana on juuri muodon muutokseen käytetty korkea lämpötila sekä hydrogeelin sisältämä metanoli, joka on haitallista keholle. [2]

Toinen esimerkki kiteytyksestä on Okayn valmistamat muotomuistihydrogeelit, jossa hyödynnettiin misellipolymerointitekniikkaa, josta kerrottiin luvussa 4.1.1 itsekorjautuvien hydrogeelien hydrofobisen assosiaation yhteydessä. Nämä hydrogeelit valmistettiin kopolymeroimalla akryylihappoa ja stearyyliakrylaattia vesipitoisessa mediumissa, jossa metyleenibisakryyliamidi toimi pysyvänä ristisilloittajana. Hydrogeelin kiteiset domeenit saatiin sulamaan ja kiteytymään tietyssä lämpötilassa riippumatta koostumuksesta ja kiteisyyden asteesta. Kuitenkin muotomuistitehokkuus ja hydrogeelin mekaaniset ominaisuudet riippuivat vahvasti ainoastaan hydrofobisten sivuketjujen pitoisuudesta. Jotta hydrogeelien muodonmuutos onnistui, täytyi hydrofobisten sivuketjujen määrää lisätä yli kymmenkertaiseksi verrattuna itsekorjautuviin hydrogeeleihin. Tällöin itsekorjautumisominaisuus kuitenkin katosi. [2]

Kuten itsekorjautuvissa hydrogeeleissä myös muotomuistihydrogeelejä voidaan valmistaa metalli-ligandi koordinaatiokompleksien avulla. Tällainen esimerkki on kopolymeroimalla natrium-(4-styreenisulfonaatti), 4-vinyylipyridiini ja PEG-diakrylaatti valmistettu hydrogeeli, johon seostettiin jälkikäteen erilaisia kupari-ioneja. Kupari(II)-ionien lisäys aiheutti pyridiini-kupari kompleksien muodostumisen, jolloin hydrogeeliin syntyi ristisilloituspisteitä. Hydrogeeli muotoiltiin valmistuksen jälkeen haluttuun muotoon, minkä jälkeen muoto voitiin ohjelmoida ilmakehän hapetuksen avulla, jolloin hydrogeeli jäykistyi. Alkuperäinen muoto saatiin palautettua pelkistämällä hydrogeeli natriummetabisulfiitilla. Näin valmistetun hydrogeelin kiinnittyvyys oli kuitenkin heikko johtuen sen pinnalle muodostuneesta kuparikuoresta. Kudosteknologian sovelluksissa ongelmana on kupari-ionien sytotoksisuus sekä hydrogeelin huono läpinäkyvyys. [2,17] Kuvassa 7 on esimerkki pyridiini-kuparikompleksista.



Kuva 7. Kupari-ionien avulla ristosilloittuneen hydrogeelin rakenne (muokattu [2])

Isäntä-vieras vuorovaikutuksen avulla valmistetut muotomuistihydrogeelit koostuvat samalla tapaa isäntämolekyylistä sekä siihen vuorovaikuttavasta vierasmolekyylistä (kuva 3) kuten luvussa 4.1.1 kerrottiin. Supramolekulaariset vuorovaikutukset isäntämolekyylin suuren onkalon ja vierasmolekyylin välillä kykenevät indusoimaan väliaikaisen ristosilloituksen. [13] Tällä tavalla on onnistuttu luomaan pH-herkkä muotomuistihydrogeeli, joka koostui β -syklodekstriinistä ja dietyleenitriamiinista (DETA). Alginaattiin sitoutuneina nämä molekyylit muodostivat kalsiumin kanssa pysyvät ristosilloitukset hydrogeeliin. Protonoimalla amiiniryhmät saatiin nostettua pH:ta ja sen arvon ollessa 11,5 hydrogeeli oli pehmeä ja siten mahdollista muotoilla väliaikaiseen muotoonsa. Muoto saatiin palautettua pH:n laskiessa takaisin arvoon 7. Näin valmistetulla hydrogeelillä oli muodonkorjaus- ja palautumissuhde molemmat noin 95%. [2]

Muotomuistiominaisuus saadaan aikaiseksi myös valmistamalla hydrogeeli sähköstaattisen vuorovaikutuksen avulla. Yang et al. [2] valmistivat hydrogeelin akryyliamidista ja isoprenyylifosfoni-haposta, jotka kopolymeroitii PEG-diakrylaatin avulla. Rauta(III)- ja fosfaatti-ionien välille syntyi sähköstaattinen vuorovaikutus, kun hydrogeeli upotettiin FeCl_3 -liuokseen pariksi tunniksi. Näin syntyi hydrogeelin väliaikainen muoto. Alkuperäinen muoto palautettiin uuttamalla hydrogeelistä rauta(III)-ioneja EDTA:lla tai pelkistä-

mällä erytorbiinihapolla niistä rauta(II)-ioneja. Muotomuistiominaisuus saatiin myös aikaiseksi rauta(III)- ja karboksylaatti-ionien välisellä sähköstaattisen vuorovaikutuksella. [2]

Vetysidoksiin pystyvien osien lisääminen hydrogeeleihin on parantanut niiden muotomuistiominaisuutta [16]. Valmistessa muotomuistihydrogeelejä pelkistä vetysidoksista tarvitaan kuitenkin todella spesifistä vetysidoskuviota, jotka pystyvät toimimaan palautuvina ristosilloituksina. Tällainen on esimerkiksi hydrofobisten diamino-triatsiinin sivuryhmien muodostama vahva vetysidos. Näihin vetysidoksiin perustuen valmistettu muotomuistihydrogeeli sisälsi voimakkaat kaksoisvetysidokset, jotka tekivät hydrogeelistä mekaanisesti vahvan. Muotomuistiominaisuus saatiin aikaan pH-indusoinnin avulla protonoimalla diamino-triatsiinin sivuryhmät. Muodon palautuminen taas saatiin aikaiseksi pH:ta alentamalla liuottamalla hiilidioksidia mediumiin. [2] Vetysidokset eivät ainoastaan mahdollista muotomuistiominaisuutta, vaan kuten edellisessä luvussa todettiin ne antavat hydrogeelille myös itsekorjautumisominaisuuden [17].

Dynaamisista kovalenttisista sidoksista valmistetuista hydrogeeleistä on onnistuttu saamaan väliaikaisia muotoja hapettamalla sidoksia. Tällainen hydrogeeli sisälsi sekä palautuvia että pysyviä disulfideja sisältäviä ristosilloituskohtia. Kuitenkin palautuvien ristosilloituskohtien määrä oli huomattavasti suurempi. Tässä vuonna 2001 tehdyssä tutkimuksessa ei kuitenkaan testattu muodon palautumista pysyvään muotoonsa. Toisessa dynaamisten kovalenttisten sidosten tutkimuksessa kuitenkin osoitettiin pysyvän muodon palautuminen, kun PBA-modifioidusta alginaatista ja PVA:sta valmistetut hydrogeelit saatiin väliaikaiseen ja pysyvään muotoonsa pH-arvoa muuttamalla. Tällöin palautumissuhde oli lähellä 100 prosenttia. [2]

Muotomuistiominaisuus saadaan aikaan myös biomakromolekyylien itsejärjestäytyvyysprosessien avulla. Tällä tavalla on muodostettu pH-herkästä materiaalista hydrogeeli, joka sisälsi polymeeriketjuja, joissa oli itsekomplementaarisia DNA-juosteita. Väliaikainen muoto saatiin aikaan itsejärjestäytyvyyden avulla laskemalla pH:ta, kun taas pH:ta nostamalla hydrogeeli muuttui lähes nestemäiseen alkuperäiseen tilaan. Itsejärjestäytyvyyteen perustuvia monimutkaisempia hydrogeelejä kehitetään muun muassa lisäämällä itsekomplementaaristen DNA-juosteiden määrää ja lisäämällä pH-riippuvaisia väliaikaisia muotoja. [17]

Itsekorjautumis- sekä muotomuistihydrogeelien valmistusmenetelmät perustuvat siis pitkälti samoihin menetelmiin. Tällöin näiden ominaisuuksien yhdistäminen hydrogeeleissä

pitäisi onnistua. Ongelmana kuitenkin on se, että toinen ominaisuus tarvitsee eri määrän vuorovaikutuksia kuin toinen toimiakseen parhaimmalla tehokkuudella. Jotta molemmat ominaisuudet saataisiin yhdistettyä hydrogeeliin, täytyy löytää sopiva määrä oikeita vuorovaikutuksia, jotka suosivat molempia ominaisuuksia mahdollisimman hyvin. [2]

Lisäksi eri sovelluskohteet ovat vaativampia kuin toiset, eikä kaikki valmistusmenetelmät sovi käytettäväksi jokaiseen sovelluskohteeseen. Esimerkiksi kudosteknologiaan valmistetuilla hydrogeeleillä on oltava hyvä biokompatibiliteetti, eivätkä ne saa olla sytotoksisia. Lisäksi valmistusmenetelmät, joissa hyödynnetään ääri pH-arvoja sekä korkeita lämpötiloja ovat myös haitallisia useissa sovelluskohteissa. Ei siis riitä, että jollakin valmistusmenetelmällä on onnistuttu luomaan toimiva itsekorjautuvuus- ja muotomuistiominaisuuden omaava hydrogeeli, vaan sen täytyy olla myös ulkonäöllisesti, biologisesti ja kemiallisesti yhteensopiva sen käyttökohteen kanssa. [2,17]

4.2 Hydrogeelien karakterisointimenetelmät

Jokaisella materiaalilla on luonnollisesti erilaisia mekaanisia ja kemiallisia ominaisuuksia, jolloin niiden karakterisointi on merkittävässä osassa vertailtaessa eri hydrogeelimateriaaleja toisiinsa. Oikeanlaisen hydrogeelin valmistaminen oikeilla ominaisuuksilla on tärkeää, jotta hydrogeeli olisi sopiva ja hyödynnettävissä sen tietyssä sovelluskohteessa. Eri sovelluskohteet siis vaativat eri ominaisuuksia, jolloin materiaalien tutkiminen ja karakterisointi auttavat valmistamaan juuri sen oikean materiaalin eri sovelluksiin. [2,18]

4.2.1 Itsekorjautuvien hydrogeelien karakterisointi

Itsekorjautuvien hydrogeelien tunnistamiseen ja karakterisointiin voidaan käyttää neljää peruskriteeriä. Nämä peruskriteerit tulisi olla määriteltynä jokaiselle itsekorjautumisominaisuuden sisältävälle hydrogeelille, jotta materiaalin todellinen suorituskyky saataisiin selville. Ensimmäisenä kriteerinä on se, että palautuvien vuorovaikutusten esiintyminen täytyy olla oikein todennettu ja karakterisoitu. Tämän jälkeen jännitysriippuvaisia värähteleviä leikkauskokeita voidaan käyttää varmistamaan, että ensimmäisen kohdan vuorovaikutukset ovat palautuvia. Eli materiaalin voimakkaassa venytyksessä hajonneet vuorovaikutukset pystyvät uudistumaan suhteellisen lyhyessä ajassa venytysvoimakkuuden pienentyessä. Kun nämä kaksi kriteeriä toteutuvat, voidaan suorittaa makroskooppiset itsekorjautumiskokeet. Tällainen on esimerkiksi geelilohkokuusiokoe (a gel block fusion), joka osoittaa hydrogeelin itsekorjautumisominaisuuden. Siinä geeli leikataan kahteen osaan, jonka jälkeen osien pinnat yhdistetään ja tutkitaan, palautuuko sidokset takaisin,

eli saadaanko alkuperäinen rakenne takaisin tarpeeksi nopeasti. Kuvassa 8 on esitetty esimerkki geelilohkokuusiokokeesta. Viimeinen kriteeri on paranemistehokkuuden (healing efficiency) määrittäminen, joka voidaan laskea korjautuneen ja alkuperäisen näytteen mekaanisista eroavaisuuksista. [2]



Kuva 8. Geelilohkokuusiokoe, jossa tutkitaan leikattujen ja värjättyjen hydrogeelien uudelleenkiinnittymistä toisiinsa. [2]

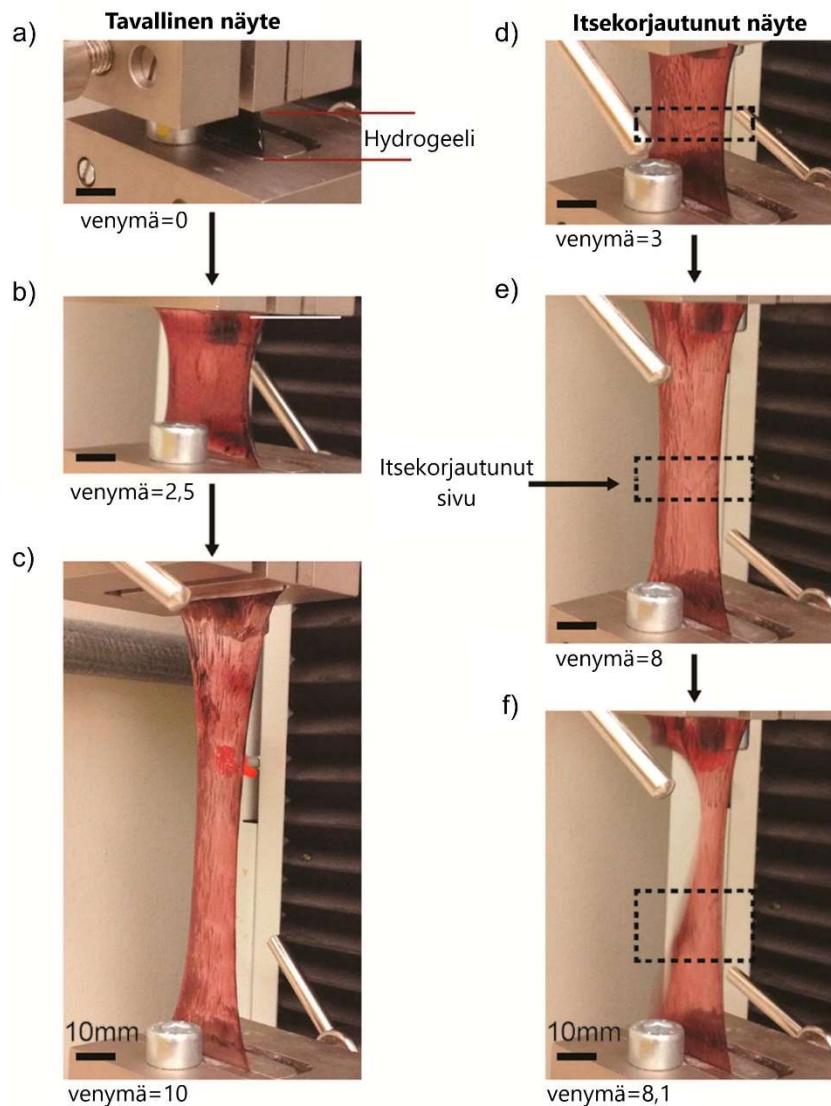
Makroskooppisen itsekorjautumisen esiintyminen voidaan karakterisoida vetokokeilla, joissa paranemistehokkuus saadaan kätevästi karakterisoitua vertailemalla tavallisen ja korjautuneen näytteen mekaanisia ominaisuuksia. Vetokokeiden tekeminen kuitenkin onnistuu harvoin hydrogeeleillä, sillä ne ovat hyvin pehmeitä ja mekaanisesti heikkoja. Paranemistehokkuuden laskemiseksi on sen takia kehitetty myös muita menetelmiä, jolloin se voidaan laskea esimerkiksi moduulien avulla. [2] Esimerkki vetokokeesta on esitetty kuvassa 9.

Paranemistehokkuus voidaan laskea erikseen murtovenymästä tai murtumisjännityksestä. Kun mittaus tehdään paranemisajan funktiona, se kertoo itsekorjautumisprosessin dynamiikasta. Tällöin parannustehokkuuden mittaus eri aikoina antaa mahdollisuuden karakterisoida sekä hydrofobista uudelleenjärjestelyä että korjautumista. [2] Paranemistehokkuus lasketaan esimerkiksi kaavalla

$$\text{Paranemistehokkuus} = \frac{\text{Murtovenymä}_{\text{korjautunut}}}{\text{Murtovenymä}_{\text{alkuperäine}}} * 100 \% \quad (1)$$

Biomateriaalien mekaanisia ominaisuuksia tutkitaan ensisijaisesti mittaamalla ajasta riippumatonta kumielastisuutta ja ajasta riippuvaa viskoelastisuutta. Näin voidaan analysoida hydrogeelien rakennetta eri vaiheissa sekä arvioida polymeerien efektiivistä ristisilloittumistiheyttä. Turvonneissa olosuhteissa hydrogeelit voivat toimia hyvin samalla tavalla kuin kumi, jolloin niiden mekaaniset ominaisuudet riippuvat polymeeriketjujen kor-

jautumisesta polymeeriverkossa. Tietyissä olosuhteissa hydrogeeleillä on myös viskoelastista käyttäytymistä, johtuen niihin kohdistetun liikkeen luonteesta tai mekaanisista ominaisuuksista. [18]



Kuva 9. Hydrogeelin vetokoe, jossa tutkitaan itsekorjautuneen ja tavallisen näytteen mekaanisia ominaisuuksia (muokattu [2])

Tyypillinen itsekorjautuvien hydrogeelien karakterisointimenetelmä on reologia. Sen avulla pystytään tutkimaan palautuvien vuorovaikutusten läsnäoloa ja mahdollisuutta itsekorjautua eri aikaskaalalla muuttamalla uudelleen muotoutumisen taajuutta. Leikkausohenevuus on yksinkertainen ja yleisin reologinen vaikutus, joka voi vähentää sekä kalvon paksuutta että kitkaa tavanomaisessa hydrogeelissä. Sillä tarkoitetaan viskositeetin tasaista riippuvuutta leikkausnopeudesta ja -jännityksestä. Mittauksissa käytetään sinimuotoista leikkausmuodonmuutosta (sinusoidal shear deformation), jolloin siitä

syntyvä jännitys mitataan ajan funktiona. Vaihekulma on tärkein mittauksista saatu ominaisuus, mutta usein tulosten tulkitsemisen helpottamiseksi tulokset esitetään varasto- ja häviömoduuleina vaihekulman sijasta. Varasto- (G') ja häviömoduuli (G'') voidaan laskea seuraavilla kaavoilla,

$$G' = \left(\frac{\delta_0}{\gamma_0} \right) \cos \delta \quad (2)$$

$$G'' = \left(\frac{\delta_0}{\gamma_0} \right) \sin \delta \quad (3)$$

jossa δ_0 ja δ ovat vaiheviiveet jännityksen ja rasituksen välillä ja γ_0 on värähtelyn amplitudi. Varastomoduuili on verrannollinen energiaan, joka palautuu muodonpalautumisjaksossa sen jälkeen, kun jännitys on vapautunut. Häviömoduuli taas kuvaa vastakkaista tapahtumaa eli energian häviämisen määrää muodonpalautumisjaksossa. [2]

Palautuvien vuorovaikutusten esiintyminen voidaan tutkia värähtelevillä leikkauskokeilla ja mittaukset voidaan tehdä pienellä määrällä geeliä ennen näytteiden valmistamista laajempia kokeita varten. Se perustuu vakiokulmataajuudella kasvatettavaan venymään. Jännityksen lisääntyminen johtaa yleensä moduulin selvään vähentymiseen, mahdollisesti näyttäen rakenteen hajoamisen, mikä voidaan yhdistää ristisidosten tai vuorovaikutusten katkeamiseen materiaalissa. Prosessi on palautuva, jos rakenne voidaan elvyttää jännityksen vähentyessä. Toistuvaa jännityksen lisäämistä ja vähentämistä voidaan hyödyntää materiaalien palautuvuuden seuraamiseen. Aikavaatimus itseparanevien materiaalien itsekorjautumiselle on muutama minuutti, jolloin materiaalin tulee olla palautunut alkuperäiseen muotoonsa yhtä vahvana rakenteena kuin alkuperäisestikin. Jos moduulien talteenotto ei ole täydellinen, niiden ei voida olettaa itsekorjautuvan myöskään laajemmissa kokeissa. [2]

4.2.2 Muotomuistihydrogeelien karakterisointi

Muotomuistiominaisuuden omaavien hydrogeelien karakterisointiin voidaan käyttää tiettyjä määriteltyjä parametreja, jotka kuvaavat materiaalin suorituskkyä. Tällaisia parametreja ovat esimerkiksi muodon korjaussuhde (fixity ratio) sekä muodon palautumissuhde (recovery ratio). Korjaussuhde kuvaa materiaalin ohjelmoinnin tehokkuutta ja materiaalin kykyä korjata mekaanista muutosta, kun taas palautumissuhde kuvaa materiaalin kykyä muistaa ja palauttaa sen pysyvä muoto. Nämä parametrit saadaan yksinkertaisesti mitattua taivutuskokeella, jossa geelinauha taivutetaan annettuun kulmaan, jonka jälkeen muoto korjataan. Korjaussuhde R_f ja palautumissuhde R_r voidaan laskea seuraavilla kaavoilla,

$$R_f = \frac{\theta_t}{\theta_i} * 100\% \quad (4)$$

$$R_r = \frac{\theta_i - \theta_f}{\theta_i} * 100\% \quad (5)$$

jossa θ_i on annettu kulma, johon geeli taivutetaan ja θ_t on kulma muodonmuutosjännityksen vapauduttua. θ_f on taas jäännösmuutoksen kulma, joka saadaan, kun geeli palautuu pysyvään muotoonsa. [2]

Nämä parametrit voidaan myös mitata elongaatiomittauksilla, jossa termisesti indusoidut muotomuistihydrogeelit voidaan karakterisoida käyttämällä nelivaiheista syklistä lämpömekaanista koetta. Ensin näytemateriaalia lämmitetään siirtymälämpötilan yläpuolelle ja venytetään maksimijännitykseen. Sitten näyte jäähdytetään siirtymälämpötilan alapuolelle pitäen koko ajan venymä vakiona, jolloin se saa väliaikaisen muotonsa. Seuraavaksi kiinnitettävyyttä lyhennetään, kunnes näytemateriaali saavuttaa kuormituksettoman tilan. Lopuksi näyte lämmitetään takaisin pysyvään muotoonsa. [2]

Muotomuistihydrogeelejä voidaan karakterisoida hyödyntämällä myös muita ulkoisia ärsykeitä, ei vain lämpöä. Lisäksi muotomuistihydrogeeleille käytetään samoja karakterisointimenetelmiä kuin itsekorjautuvillekin, lähinnä testaamaan niiden mekaanista kestävyttä, ja itsekorjautuvissa hydrogeeleissä esiintyviä vuorovaikutuksia voidaan jopa hyödyntää muotomuistihydrogeelien muodon kehittämiseen. Muodon palautuminen voidaan saada aikaan millä tahansa palautuvan vuorovaikutuksen muodostumisella, mitä tapahtuu myös itsekorjautuvissa hydrogeeleissä. Tämä on ollut edesauttava tekijä suunniteltaessa hybridihydrogeelejä, jotka sisältävät nämä molemmat ominaisuudet. [2]

5. ITSEKORJAUTUMIS- JA MUOTOMUISTIOMINAISSUUDEN SISÄLTÄVIEN HYDROGEEELIEN SOVELLUKSIA

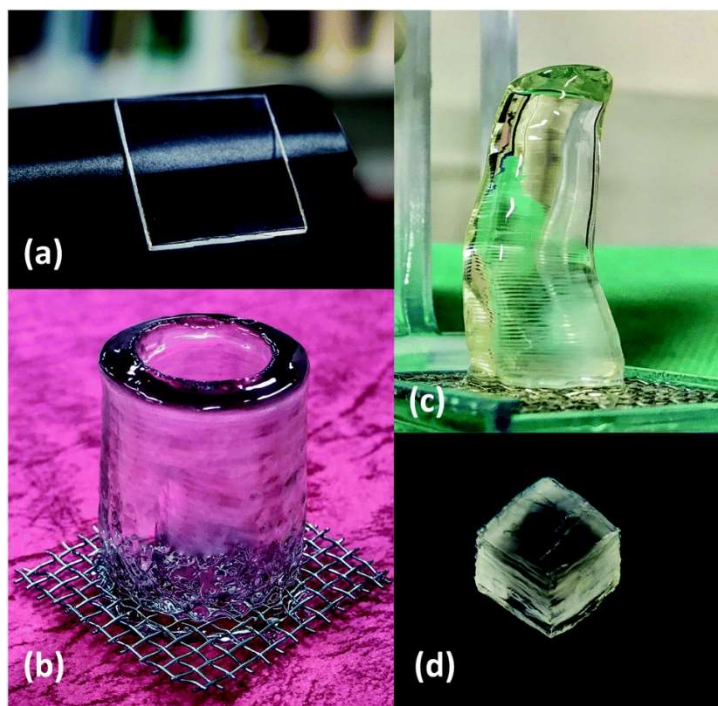
Hydrogeelejä, jotka sisältävät sekä itsekorjautumisominaisuuden että muotomuistiominaisuuden voidaan hyödyntää monissa eri sovelluksissa. Tällaisten hydrogeelien kehittäminen tulisi parantamaan varsinkin biolääketieteen alalla tiettyjä sovelluskohteita merkittävästi. Tällaisia sovelluskohteita ovat esimerkiksi diagnoosianturit, hallitun ja minimaalisesti invasiivisen implantoinnin lääkkeenkuljetusjärjestelmät, itsestään kiristyvät hajoavat tikit, laitteet, jotka helpottavat solujen in vitro kasvamista ja käsittelyä, sekä biolääketieteellisten laitteiden 3D-tulostukseen ja pehmytkudoksen suunnitteluun käytetyt materiaalit. Hydrogeelit, joissa on hidas muotomuistitoiminto voivat olla lupaavia materiaaleja lääketieteen implanteille, sillä niiden avulla voitaisiin välttää implantoinnin jälkeisten iskujen aiheuttama muodonmuutos. Toisaalta nopeasti toimivalla muotomuistitoiminnolla on suuri merkitys antureiden ja toimilaitteiden, kuten robottilaitteiden ja keinotekoisien lihasten, kehittämiseen. [17]

Itsekorjautuvat hydrogeelit voidaan luokitella vankkoiksi ja pehmeiksi hydrogeeleiksi mekaanisten ominaisuuksiensa mukaan biolääketieteellisissä sovelluksissa. Tämän jaotteen avulla voidaan suunnata itsekorjautuville hydrogeeleille myös eri sovelluskohteet. Vahvoja itsekorjautuvia hydrogeelejä käytetään pehmeinä robotteina, joilla on pidentynyt käyttöikä sekä mekaaninen suorituskyky vaurioiden korjautumisen ansiosta. Pehmeitä hydrogeelejä, joilla on leikkausohenevuusominaisuuksia, taas hyödynnetään solujen ja lääkkeiden kuljetuksessa sekä 3D-tulostuksessa johtuen niiden injektoitavuudesta kappeiden neulojen läpi. [16] Muotomuistiominaisuuden lisääminen pehmeisiin hydrogeeleihin mahdollistaisi myös muita sovelluskohteita, sillä sen ansiosta niiden haluttu muoto voidaan saavuttaa vasta injektoinnin jälkeen [2].

Lääkkeenkuljetusjärjestelmät ovat yksi sovelluskohde itsekorjautuvilla hydrogeeleillä. Wang et. al [16] tekemässä tutkimuksessa muodostettiin PEG:stä ja PEI:stä hydrogeeli, joka perustui isäntä-vieras vuorovaikutuksiin. Se kehitettiin siRNA:n paikallista vapautusta varten. siRNA:lla kootut muokatut polymeerit muodostivat polypeksejä, jotka pa-

ransivat transfektiotehokkuutta ja solujen elinkelpoisuutta. Toinen lääkkeenjakeleluun valmistettu hydrogeeli oli Xing et al. [16] tutkimuksessa esitetty kollageenista valmistettu injektoitava ja itsekorjautuva hydrogeeli, jolla oli säädeltävät mekaaniset ominaisuudet. Se valmistettiin sähköstaattisilla vuorovaikutuksilla ja se kehitettiin lääkkeen paikallista antamista ja jatkuvaa vapautumista varten. [16]

Kudosteknologia on ollut hydrogeelien sovelluskohteena jo pitkään. Itsekorjautuvia hydrogeelejä on muun muassa Gaffey et al. [16] tutkimuksessa valmistettu hyaluronihaposta perustuen isäntä-vieras vuorovaikutuksiin. Tällainen hydrogeeli kehitettiin hoitamaan sydäninfarktia. Dankers et al. [16] tutkimuksessa PEG:tä hyödynnettiin tuottamaan itsekorjautuvia hydrogeelejä, joiden tehtävänä oli toimia injektoinnin jälkeen kantajina kasvutekijöille. Tällainen hydrogeeli sijoitettiin rotan munuaiskapselin tilalle ja huomattiin, että sen myoblastien lukumäärä pysyi samana verrattuna terveeseen munuaiseen. Kudosteknologian alalla on lisäksi lukuisia muita kohteita, joihin itsekorjautuvia ja muotomuistihydrogeelejä on sovellettu ja varmasti tullaan soveltamaan. [16]



Kuva 10. 3D-tulostettuja muotomuistihydrogeelejä: hydrogeelilevy, onkalollinen sylinteri, sormi ja kuutio [19]

Muotomuistihydrogeelien käyttö 3D-tulostuksessa tuottaa nopeaa kysyntää biolääketieteessä, robotiikan ja sensorien sovelluksissa. Optisella 3D-tulostimella onkin onnistuttu luomaan erittäin kestävä lämpövasteinen muotomuistihydrogeeli. Prosessi mahdollisti eri

kokoisten ja muotoisten muotomuistihydrogeelien nopean ja muotittoman valmistuksen. Tulostetulla hydrogeelillä oli erinomaiset kiinnittymis- ja korjaussuhteet, mutta mekaaniset ominaisuudet riippuivat pitkälti hydrogeelin koostumuksesta. Tällaisten 3D-tulostettujen muotomuistihydrogeelien, joilla on vapaa muotoilu ja säädettävät ominaisuudet, voidaan olettaa olevan sopiva ratkaisu erilaisissa sovelluksissa, kuten älykkäissä optisissa laitteissa tai lämpöherkkien pehmeiden robottien valmistuksessa. [19] Kuvassa 10 on esitetty erilaisia 3D-tulostettuja muotoja.

Kuten mainittu, itsekorjautuvilla sekä muotomuistihydrogeeleillä on monia muitakin kohteita, joihin niitä tällä hetkellä sovelletaan. Hydrogeelien valmistukseen käytettävien materiaalien eri ominaisuudet, sekä materiaalissa esiintyvät eri vuorovaikutukset mahdollistavat yhä uusien sovelluskohteiden syntyminen. Jatkuvan tutkimisen ansiosta myös itsekorjautuvuus- ja muotomuistiominaisuuden omaavilla hydrogeeleillä on myös potentiaalia monille muille aloille, kuin tällä hetkellä uskotaan. Tästä kuitenkin enemmän luvussa 6.

6. TÄMÄNHETKISET ONGELMAT JA TULEVAISUUS

Kuten aiemmin mainittiin suurin ongelma itsekorjautuvien hydrogeelien kehittämisessä on ollut yhdistää hydrogeelin hyvät mekaaniset ominaisuudet ja itsekorjautumiskyky. Tämä on ollut vaikeaa, sillä materiaalin korkea jäykkyys yleensä tarkoittaa vahvoja ja vakaita sidoksia molekyylien välissä, mikä on taas ristiriidassa itsekorjautumisominaisuuteen vaadittavien epävakaiden ja erittäin dynaamisten sidosten kanssa. Sama ongelma on myös muotomuistiominaisuuden lisäämisessä hydrogeeleihin, sillä myös se ominaisuus perustuu samoihin vuorovaikutuksiin ja epävakaisiin sidoksiin. Mekaanisten ominaisuuksien parantamiseen on käytetty paljon työtä ja pyritty löytämään oikeanlainen rakenne kestämaan mekaanista rasitusta. Hydrogeeleissä käytetyt verkot on siten optimoitu ottamalla käyttöön useita sidosmuotoja. [3]

Viime vuosina itsekorjautuvista hydrogeeleistä on kuitenkin onnistuttu kehittämään mekaanisesti vahvoja. Yksi ratkaisu on ollut sisällyttää hydrofobiset sekvenssit hydrofiilisiin polymeeriketjuihin misellipolymeroinnin avulla, jolloin se loi hydrofobista assosiaatiota ketjujen hydrofobisten domeenien ja pinta-aktiivisten misellien välille. Tällöin ne toimivat hydrogeelin fysikaalisina siltoina ja niillä on tärkeä rooli ristosilloitetussa verkossa antaen niille hyvät mekaaniset ominaisuudet. Tällä tavalla valmistetut PAAc/DETA kompleksiset hydrogeelit antoivat meille lupaavan tavan valmistaa itsekorjautuvia hydrogeelejä, joilla on myös muotomuistiominaisuus sekä myös korkea murtumisenergia (196 KJm^{-3}) ja murtuman venytys (1100%). [20]

Sekä muotomuistin että itsekorjautuvuuden lisääminen hydrogeeliin samalla molekyyli-mekanismilla on näyttänyt myös olevan valtava haaste. Tämä johtuu siitä, että itsekorjautuvuuden pitäisi olla itsenäistä ja automaattista, kun taas muotomuistiominaisuus pitäisi olla mahdollista indusoida ainoastaan ulkoisella ärsykkeellä. Mikäli käytämme samaa mekanismia molempiin ominaisuuksiin, tarkoittaisi se käytännössä sitä, että hydrogeelin hajotessa tapahtuisi sekä itsekorjautuminen että jonkinlainen muodonmuutos, mitä taas emme halua. Lisäksi muotomuistiominaisuus tarvitsee yleensä pysyvän verkon, kun taas itsekorjautuvuusominaisuus ei. [2]

On myös olennaista ymmärtää, että vaikka eri ominaisuudet perustuvatkin suurimmaksi osaksi samoihin mekanismeihin ei toisen ominaisuuden luominen tarkoita automaattisesti myös toisen syntymistä. Tästä esimerkkinä luvussa 4.1 käsitelty hydrofobiseen assosiaatioon perustuva hydrogeeli, johon saatiin luotua samalla tekniikalla sekä itsekorjautuvuus että muotomuistiominaisuus, mutta selvästi eri määrällä vuorovaikutuksessa olevia sidoksia. Koska molemmat ominaisuudet kuitenkin jakavat tärkeät yhteiset mekanismit, on molempien hyödyntämisessä esiintyvät avoimet kysymykset ja haasteet myös samanlaisia [2].

Itsekorjautuvuus- ja muotomuistiominaisuuden lisääminen hydrogeeliin onnistuu kuitenkin käyttämällä erillisiä vuorovaikutuksia jokaiselle ominaisuudelle. Erityisesti vuorovaikutukset, jotka käyttäytyvät tietyissä olosuhteissa dynaamisesti ja jotka voidaan kytkeä päälle ja pois päältä eri olosuhteissa, ovat sopivia itsekorjautuvien muotomuistimateriaalien suunnitteluun. Voidaan myös olettaa, että pystymme tulevaisuudessa hyödyntämään muotomuistiominaisuuden valmistukseen toistaiseksi vain pelkkien itsekorjautuvien hydrogeeleihin valmistukseen raportoituja vuorovaikutuksia. Kuten kuvasta 6 käy ilmi, tällaisia vuorovaikutuksia olisi esimerkiksi nanokomposiitit ja hydrofobinen assosiaatio. Toisaalta kiteytyksen lisääminen itsekorjautuvien hydrogeelien valmistusmenetelmäksi ei onnistu, sillä käytettävän materiaalin kiteet eivät hajoa eikä uudelleen muodostu dynaamisesti missään olosuhteissa. [2]

Myös hydrogeelien karakterisoinnissa on tällä hetkellä ongelma, sillä ne pitäisi standardisoida entistä paremmin. Eri hydrogeelimateriaalien vertailu on vaikeaa, sillä eri tutkimusryhmät käyttävät eri menetelmiä karakterisoidessaan hydrogeeliä. Tällöin eri hydrogeelien vertailu on keskenään ongelmallista, eikä ominaisuuksilta parhaan hydrogeelin löytyminen ole itsestäänselvyys. [2] Tulevaisuudessa onkin tärkeää kehittää parempia karakterisointimenetelmiä, jotka kuvaavat paremmin itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuksia erilaisilla arviointityökaluilla [16].

Itsekorjautumis- sekä muotomuistiominaisuuden omaavien hydrogeelien kehitys on kulkenut koko ajan eteenpäin, mutta silti niitä on yritetty hyödyntää vain muutaman kerran niiden potentiaalisissa sovelluksissa. Tulevaisuudessa kuitenkin voidaan olettaa tällaisten hybridihydrogeelien käytön lisääntyvän eri sovelluksissa. Lisäksi tulevaisuudessa voimme odottaa, että tällaisilla hydrogeeleillä on myös potentiaalia monille muille alueille kuin tällä hetkellä uskotaan. Muotomuistiominaisuutta voidaan käyttää hyödyksi haava-

sidoksissa ja pehmeissä implanteissa. Nämä vaativat samanaikaisesti myös itsekorjautumisominaisuuksia, jotta ympäristön aiheuttamat vauriot eivät vähennä materiaalin käyttöikä. [2]

Itsekorjautuvien hydrogeelien paranemisominaisuudet määritellään enimmäkseen ei-fysiologisissa ympäristöissä, jolloin on myös haastavaa varmistaa, että tunnetut itsestään paranevat ominaisuudet säilyvät hyvin myös fysiologisissa olosuhteissa. Tällöin muun muassa elektrolyytit, mekaaninen rasitus tai syntyvä materiaali-solu vuorovaikutus voivat huonontaa näitä ominaisuuksia. Myös hallitavissa oleva biohajoavuus on tärkeä ominaisuus itsekorjautuvissa hydrogeeleissä kudosteknologiassa ja lääkkeiden kuljetuksessa. [16]

Hydrogeelien huonot mekaaniset ominaisuudet on onnistuttu poistamaan uhraussidoksilla tai useilla ristosilloituksilla, mutta usein samalla niiden itsekorjautuvuustehokkuus heikkenee. Siksi tulevaisuudessa vaaditaankin edelleen edistymistä hydrogeelien suunnittelussa, jotta saavutettaisiin täydellinen itsekorjautuvuus, muotomuisti ja huomattava mekaaninen lujuus esiintymään samassa järjestelmässä. Tulevaisuudessa onkin tärkeää ratkaista keskeiset ongelmat ja kehittää hydrogeeli, joka sisältää nämä erinomaiset ominaisuudet. Tärkeimmät sovelluskohteet näille hydrogeeleille ovat kudostekniikka ja pehmeä robotiikka. [2]

Hybridihydrogeelien mahdolliset laajat tulevaisuuden sovellukset vaativat meitä käsittelemään avoimia ongelmia, kuten hydrogeelien suunnittelua hyvällä biokompatibiliteetilla, lujuudella ja monitoiminnallisuudella; itsekorjautuvuus- ja muotomuistiominaisuuden teoreettisten tutkimusten edistämistä; hybridihydrogeelien sovellusten tutkimista; ja haluttujen ominaisuuksien suorituskyvyn kvantitatiivisen arviointijärjestelmien kehittämistä. Nämä haasteet vaativat monitieteistä yhteistyötutkimusta, sillä monipuolisten tutkijoiden antama panostus edistää hybridihydrogeelien kehittymistä tulevaisuudessa. [5]

7. YHTEENVETO

Kiinnostus hydrogeeleistä ja niiden potentiaaliset hyödyntämismahdollisuudet eri soveluksissa ovat lisääntyneet koko ajan. Hydrogeelitutkimuksissa on varsinkin haluttu hydrogeelien ominaisuuksien muistuttavan kudossympäristöä ja tämän avulla yhä useampi tutkimus on pyrkinyt lisäämään hydrogeeleihin itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuden. Luonnosta saatavat hyvän biokompatibiliteetin omaavat polysakkaridit sekä proteiinit ovat olleet hyviä lähtökohtia valmistaa tällaisia hydrogeelejä, mutta myös viime aikoina itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuden lisääminen synteettisesti valmistettuihin hydrogeeleihin on tuottanut erinomaisia tuloksia.

Itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuuden lisääminen samaan hydrogeeliin on tuottanut vaikeuksia. Tällaisille hydrogeeleille on myös ollut ongelmallista saada merkittäviä mekaanisia ominaisuuksia. Kuitenkin aivan viime vuosina on raportoitu hydrogeeleistä, joilla olisi muotomuisti- ja itsekorjautuvuusominaisuudet, ja jotka olisivat myös mekaanisesti vahvoja. Tästä voidaan päätellä, että vaikka hyvän itsekorjautumisominaisuuden ja hyvän muotomuistiominaisuuden lisääminen mekaanisesti vahvaan ja lujaan hydrogeeliin on ollut odotettua ongelmallisempaa, niin se ei ole kuitenkaan mahdotonta.

Varsinkin PEG-PVA kaksoisverkkohydrogeelit ovat osoittaneet hyviä viitteitä niiden mahdollisesta hyödyntämisestä hybridihydrogeeleinä mekaanisesti raskaissakin sovelluksissa. Myöskin gellaanikumista valmistettu hybridihydrogeeli osoitti hyvän mekaanisen lujuuden lisäksi tehokkaat itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuudet. Parhaimman, mekaanisesti lujan hybridihydrogeelin valmistukseen voikin olla ratkaisuna eri materiaalien yhdistäminen muodostamalla kaksoisverkkohydrogeelejä. Tämä ratkaisu on tuottanut selkeästi parhaimmat tulokset, sillä se on mahdollistanut eri ominaisuuksien toimimisen erillisesti. Myöskin erilaisten valmistusmenetelmien ja sen avulla eri vuorovaikutusten lisääminen hydrogeeleihin voisi mahdollistaa hybridihydrogeelien tehokkaammat itsekorjautumis- ja muotomuistiominaisuudet.

Jatkuvasti kehittyvä tekniikka ja paremmat tavat muodostaa nämä ominaisuudet hydrogeeleihin mahdollistavat yhä parempien hybridihydrogeelien valmistamisen. Myös kokonaan uudet tavat valmistaa hybridihydrogeelejä tulevat varmasti kehittämään hydrogeelitutkimusta ja mahdollistaa näin uusien sovelluskohteiden synnyn. Vaikka tällä hetkellä molemmat ominaisuudet omaavia hybridihydrogeelejä on sovellettu vain vähän, voidaan

tulevaisuudessa kuitenkin olettaa niiden olevan merkittävässä osassa biolääketieteen sovelluksia. Tällaisten hydrogeelien kehittäminen voi myös mahdollistaa kokonaan uusien sovellusten muodostumisen, mikä lisää entisestään mielenkiintoa hybridihydrogeelien tutkimiseen.

LÄHTEET

- [1] Y.S. Zhang & A. Khademhosseini, Advances in engineering hydrogels, Science (New York, N.Y.), vol. 356, no. 6337, 2017. Saatavilla: <https://science-science-mag-org.libproxy.tuni.fi/content/356/6337/eaaf3627> (Viitattu: 4.10.2019)
- [2] B. Gyarmati, B.A. Szilágyi & A. Szilágyi, Reversible interactions in self-healing and shape memory hydrogels, European Polymer Journal, Volume 93, 2017, pp. 642–669. Saatavilla: <https://www.sciencedirect-com.libproxy.tuni.fi/science/article/pii/S0014305717301763> (Viitattu: 4.1.12.2019)
- [3] U. Gulyuz & O. Okay, Self-healing poly(acrylic acid) hydrogels with shape memory behavior of high mechanical strength, Macromolecules, vol. 47, no. 19, 2014, pp. 6889–6899. Saatavilla: <https://pubs-acsc-org.libproxy.tuni.fi/doi/10.1021/ma5015116> (Viitattu: 16.10.2019)
- [4] D.L. Taylor & M. in het Panhuis, Self-Healing Hydrogels, Advanced Materials, vol. 28, no. 41, 2016, pp. 9060–9093. Saatavilla: <https://onlinelibrary-wiley-com.libproxy.tuni.fi/doi/full/10.1002/adma.201601613> (Viitattu: 5.11.2019)
- [5] Z. Wei, J.H. Yang, J. Zhou, F. Xu, M. Zrinyi, P.H. Dussault, Y. Osada & Y.M. Chen, Self-healing gels based on constitutional dynamic chemistry and their potential applications, The Royal Society of Chemistry, Chemical Society Reviews 43, 2014, pp. 8114–8131. Saatavilla: <https://pubs-rsc-org.libproxy.tuni.fi/en/content/articlelanding/2014/CS/C4CS00219A#divAbstract> (Viitattu: 4.1.2020)
- [6] W. Guo, C. Lu, R. Orbach, F. Wang, X. Qi, A. Cecconello, D. Seliktar & I. Willner, pH-Stimulated DNA Hydrogels Exhibiting Shape-Memory Properties. Adv. Mater, 2015, pp. 73–78. Saatavilla: <https://onlinelibrary-wiley-com.libproxy.tuni.fi/doi/full/10.1002/adma.201403702> (Viitattu: 17.10.2019)
- [7] S. Talebian, M. Mehrali, N. Taebnia, P.P. Cristian, B.K. Firoz, J. Foroughi, M. Hasany, M. Nikkhah, M. Akbari, G. Orive & A. Dolatshahi-Pirouz, Self-Healing Hydrogels: The Next Paradigm Shift in Tissue Engineering?, Advanced Science, vol. 6, no. 16, 2019. Saatavilla: <https://search-proquest->

com.libproxy.tuni.fi/docview/2276742590?pq-origsite=summon (Viitattu: 6.11.2019)

- [8] P. Jaipan, A. Nguyen & R. Narayan, Gelatin-based hydrogels for biomedical applications, *MRS Communications*, 7(3), 2017, pp. 416–426. Saatavilla: <https://www.cambridge.org/core/journals/mrs-communications/article/gelatin-based-hydrogels-for-biomedical-applications/C1DA8426E188AEBDBC412B64B7D87BFD> (Viitattu: 30.10.2019)
- [9] F. Chen, K. Yang, D. Zhao & H. Yang, Thermal- and salt-activated shape memory hydrogels based on a gelatin/polyacrylamide double network, *The Royal Society of Chemistry, RSC Adv.* 9, 32, 2019, pp. 18619–18626. Saatavilla: <https://pubs-rsc-org.libproxy.tuni.fi/en/content/articlelanding/2019/RA/C9RA02842K#!divAbstract> (Viitattu: 2.12.2019)
- [10] J.A. Burdick & G.D. Prestwich, 2011, Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications. *Adv. Mater* 23, 2011, pp. 41–56. Saatavilla: <https://onlinelibrary-wiley-com.libproxy.tuni.fi/doi/full/10.1002/adma.201003963> (Viitattu: 31.10.2019)
- [11] F. Yu, X. Cao, Y. Li, L. Zeng, B. Yuan & X. Chen, An injectable hyaluronic acid/PEG hydrogel for cartilage tissue engineering formed by integrating enzymatic crosslinking and Diels–Alder “click chemistry”, *The Royal Society of Chemistry, Polym. Chem.* 5-3, 2014, pp. 1082–1090. Saatavilla: <https://pubs-rsc-org.libproxy.tuni.fi/en/content/articlelanding/2014/PY/C3PY00869J#!divAbstract> (Viitattu: 4.12.2019)
- [12] N. Annabi, A. Tamayol, J.A. Uquillas, M. Akbari, L.E. Bertassoni, C. Cha, G. Camci-Unal, M.R. Dokmeci, N.A. Peppas & A. Khademhosseini, (2014), 25th Anniversary Article: Rational Design and Applications of Hydrogels in Regenerative Medicine. *Adv. Mater* 26, 2014, pp. 85–124. Saatavilla: <https://onlinelibrary-wiley-com.libproxy.tuni.fi/doi/full/10.1002/adma.201303233> (Viitattu: 7.11.2019)
- [13] Y. Lv, Z. Pan, C. Song, Y. Chen & X. Qian, Locust bean gum/gellan gum double-network hydrogels with superior self-healing and pH-driven shape-memory properties, *The Royal Society of Chemistry, Soft Matter* 15, 30, 2019, pp. 6171–6179. Saatavilla: <https://pubs-rsc-org.libproxy.tuni.fi/en/content/articlelanding/2019/SM/C9SM00861F#!divAbstract> (Viitattu: 12.12.2019)

- [14] H. Nurly, Q. Yan, B. Song & Y. Shi, Effect of carbon nanotubes reinforcement on the polyvinyl alcohol – polyethylene glycol double-network hydrogel composites: A general approach to shape memory and printability, *European Polymer Journal*, Volume 110, 2019, pp. 114–122. Saatavilla: <https://www.sciencedirect-com.libproxy.tuni.fi/science/article/pii/S0014305718312928> (Viitattu: 4.12.2019)
- [15] D. Chen, X.H. Xia, T.W. Wong, H. Bai, M. Behl, Q. Zhao, A. Lendlein & T. Xie, Omnidirectional Shape Memory Effect via Lyophilization of PEG Hydrogels, *Macromol. Rapid Commun.*, Volume 38, Issue 7, 2017. Saatavilla: <https://onlinelibrary-wiley-com.libproxy.tuni.fi/doi/full/10.1002/marc.201600746> (Viitattu: 4.12.2019)
- [16] Y. Liu & S. Hsu, Synthesis and Biomedical Applications of Self-healing Hydrogels, *Frontiers in Chemistry* 6, 2018. Saatavilla: https://www.researchgate.net/publication/328029988_Synthesis_and_Biomedical_Applications_of_Self-healing_Hydrogels (Viitattu: 15.12.2019)
- [17] L. Ruiz-Rubio, L. Perez, B. Artetxe, J.M. Gutierrez-Zorrilla & J. Vilas, Shape Memory Hydrogels Based on Noncovalent Interactions, 2018. Saatavilla: https://www.researchgate.net/publication/327983772_Shape_Memory_Hydrogels_Based_on_Noncovalent_Interactions (Viitattu: 15.12.2019)
- [18] A. Vedadghavami, F. Minooei, M.H. Mohammadi, S. Khetani, A.R. Kolahchi, S. Mashayekhan & A. Sanati-Nezhad, Manufacturing of hydrogel biomaterials with controlled mechanical properties for tissue engineering applications, *Acta Biomaterialia*, Volume 62, 2017, pp. 42–63. Saatavilla: <https://www.sciencedirect-com.libproxy.tuni.fi/science/article/pii/S1742706117304658> (Viitattu: 19.10.2019)
- [19] M.Shiblee, K. Ahmed, A. Khosla, M. Kawakami & H. Furukawa, 3D printing of shape memory hydrogels with tunable mechanical properties, *The Royal Society of Chemistry, Soft Matter* 14, 38, 2018, pp. 7809–7817. Saatavilla: <https://pubs-rsc-org.libproxy.tuni.fi/en/content/articlelanding/2018/SM/C8SM01156G#!divAbstract> (Viitattu: 15.12.2019)
- [20] J. Lan, X. Ni, C. Zhao, Q. Liu & C. Chen, Multiamine-induced self-healing poly (acrylic acid) hydrogels with shape memory behavior, *Polym J.* 50(7):485-93, 2018. Saatavilla: <https://search-proquest->

com.libproxy.tuni.fi/docview/2064230465?pq-origsite=summon (Viitattu:
7.12.2019)